

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problems Mailbox.**

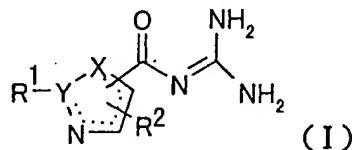
PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局  
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

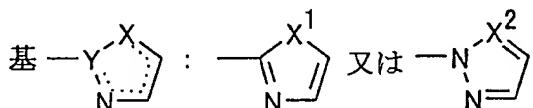
(51) 国際特許分類6 C07D 231/14, 231/38, 233/90, 249/10, 263/34, 277/24, 277/34, 453/02, A61K 31/415, 31/42	A1	(11) 国際公開番号 WO98/27061 (43) 国際公開日 1998年6月25日(25.06.98)
(21) 国際出願番号 PCT/JP97/04605		菅沢形造(SUGASAWA, Keizo)[JP/JP] 〒270-11 千葉県我孫子市緑一丁目6番34-305 Chiba, (JP)
(22) 国際出願日 1997年12月15日(15.12.97)		加来英貴(KAKU, Hidetaka)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市松代四丁目6-7 サンクレスト403号 Ibaraki, (JP)
(30) 優先権データ 特願平8/335638 1996年12月16日(16.12.96)	JP	高梨正博(TAKANASHI, Masahiro)[JP/JP] 〒277 千葉県柏市松ヶ崎1204番地の55 Chiba, (JP)
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号 Tokyo, (JP)		(74) 代理人 弁理士 長井省三, 外(NAGAI, Shozo et al.) 〒174-8612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社 特許情報部内 Tokyo, (JP)
メルク パテント ゲセルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフトング(MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG)[DE/DE] デー-64293 ダルムシュタット フランクフルター シュトラーセ 250 Darmstadt, (DE)		(81) 指定国 AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GH, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 歐州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 岡崎利夫(OKAZAKI Toshio)[JP/JP] 〒301 茨城県龍ヶ崎市長山八丁目6番地5 Ibaraki, (JP)		添付公開書類 国際調査報告書
菊池和美(KIKUCHI, Kazumi)[JP/JP] 〒120 東京都足立区千住一丁目29番1-701号 Tokyo, (JP)		
(54) Title: N-[(SUBSTITUTED FIVE-MEMBERED HETEROARYL)CARBONYL]GUANIDINE DERIVATIVES		
(54) 発明の名称 N- [(置換5員ヘテロアリール)カルボニル]グアニジン誘導体		
(57) Abstract N-[(Substituted five-membered heteroaryl)carbonyl]guanidine derivatives represented by general formula (I) or pharmacologically acceptable salts thereof, wherein (a) represents (b) or (c) (wherein X <sup>1</sup> represents oxygen, sulfur, or NR <sup>3</sup> ; and X <sup>2</sup> represents nitrogen or CR <sup>4</sup> ); R <sup>1</sup> represents optionally substituted aryl or optionally substituted five- or six-membered monocyclic heteroaryl; R <sup>2</sup> represents hydrogen, halogeno, optionally halogen-substituted lower alkyl, lower alkoxy, lower alkylthio, or optionally protected amino, provided that when (d) is (e), R <sup>2</sup> is neither hydrogen nor ethoxy; and R <sup>3</sup> and R <sup>4</sup> each represents hydrogen or optionally halogen-substituted lower alkyl. They are useful as a drug, especially an Na <sup>+</sup> /H <sup>+</sup> exchanger inhibitor, for the prevention, treatment, or diagnosis of various diseases in which an Na <sup>+</sup> /H <sup>+</sup> exchanger participates, such as hypertension, arrhythmia, angina pectoris, myocardial infarct, arteriosclerosis, and complications of diabetes.		

(57) 要約

医薬、殊に  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交換体阻害剤として、 $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交換体の関与する高血圧、不整脈、狭心症、心筋梗塞、動脈硬化、糖尿病合併症等の種々の疾患の予防、治療、若しくは診断剤として有用な、下記一般式 (I) で示される  $\text{N}-[\text{（置換5員ヘテロアリール）カルボニル}] \text{グアニジン誘導体}$  又はその製薬学的に許容される塩。



(式中の記号は以下の意味を表す。

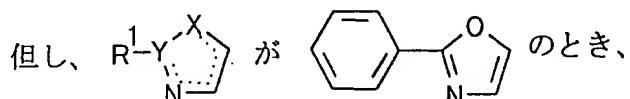


$\text{X}^1 : \text{O}, \text{S}, \text{NR}^3$

$\text{X}^2 : \text{N}, \text{CR}^4$

$\text{R}^1$  : 置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよい5乃至6員単環ヘテロアリール基、

$\text{R}^2$  : H、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル、低級アルキル-O-、低級アルキル-S-又は保護されていてもよいアミノ基、



$\text{R}^2$  は H 又はエトキシ基であることはない、

$\text{R}^3, \text{R}^4$  : H 又はハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基。)

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SN	セネガル
AM	アルメニア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
AT	オーストリア	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	TD	チャード
AU	オーストラリア	GB	英國	MC	モナコ	TG	トーゴー
AZ	アゼルバイジャン	GE	グルジア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GH	ガーナ	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BB	バルバドス	GM	ガンビア	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TR	トリニダッド・トバゴ
BE	ベルギー	GN	ギニア	ML	マリ	TT	ウクライナ
BF	ブルキナ・ファソ	GW	ギニア・ビサオ	MN	モンゴル	UG	ウガンダ
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	MR	モーリタニア	US	米国
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	MW	マラウイ	UZ	ウズベキスタン
BR	ブラジル	ID	インドネシア	MX	メキシコ	VN	ヴィエトナム
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	NE	ニジエール	YU	ユーゴースラヴィア
CA	カナダ	IL	イスラエル	NL	オランダ	ZW	ジンバブエ
CF	中央アフリカ	IS	イスランド	NO	ノルウェー		
CG	コンゴー共和国	IT	イタリア	NZ	ニュージーランド		
CH	スイス	JP	日本	P	ポーランド		
CI	コートジボアール	KE	ケニア	PT	ポルトガル		
CM	カメルーン	KG	キルギス	RO	ルーマニア		
CN	中国	KP	北朝鮮	RU	ロシア		
CU	キューバ	KR	韓国	SD	スードан		
CY	キプロス	KZ	カザフスタン	SE	スウェーデン		
CZ	チェコ	LC	セント・ルシア	SG	シンガポール		
DE	ドイツ	LI	リヒテンシャウエン	SI	スロベニア		
DK	デンマーク	LK	スリランカ	SK	スロ伐キア		
EE	エストニア	LR	リベリア	SL	シエラ・レオネ		
ES	スペイン	LS	レソト				

## 明細書

## N-[（置換5員ヘテロアリール）カルボニル]グアニジン誘導体

## 技術分野

本発明は、医薬、特にNa<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>交換体の阻害作用を有するN-[（置換5員ヘテロアリール）カルボニル]グアニジン誘導体又はその塩に関する。

## 背景技術

細胞内で起こる諸反応は、pHによって影響を受けており、H<sup>+</sup>濃度勾配はATP合成の原動力になっている。従って、正確な細胞機能が営まれるためには細胞内pHが正確に制御されることが必要である。Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>交換体は細胞内pHの制御を司る機構の一種であるが、近年、各種生理活性物質による細胞の活性化に密接に関与していることが明らかとなった。更に、Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>交換体の活性亢進が、ある種の病態の発症や維持あるいは悪化に係わっていることがわかり注目されている。例えば、虚血再灌流心筋障害及び再灌流不整脈 (Scholtz W. et al Br. J. Pharmacol. 109, 562(1993))、高血圧 (Rosskopf D. et al Hypertens. 21, 607(1993))、心肥大 (de la Sierra A. et al Circulation 88, 1628(1993))、細胞増殖 (Grinstein S. et al Biochimica et Biophysica Acta. 988, 73 (1989))、線維芽細胞増殖 (Wöll E. et al European Journal of Pharmacology 264, 269 (1993))、血管平滑筋増殖 (Kranzhofer R. et al Circ. Res. 73, 246(1993))、糖尿病 (Morahan G. et al Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91, 5898 (1994)) 糖尿病合併症 (Canessa M. et al Hypertens. 11, 823(1993))、エンドセリンによる気管支収縮 (Battistini B. et al Biochem. Biophys. Res. Commun., 175, 583(1991))、グルタミン酸誘発神経細胞死 (Manev H. et al Neuropharmacol. 29, 1103(1990))、骨吸収 (Hall T. J. et al Biochem. Biophys. Res. Commun. 188, 1097(1992)) 等、様々な病態、生理活性との関連が報告されている。

$\text{Na}^+/\text{H}^+$ 交換体阻害薬としては、 $\text{K}^+$ 保持性利尿薬の一種であるアミロライドが古くから知られており、アミロライドが抗不整脈作用を有することも報告されている (Mol. Pharmacol. 25, 131-136(1984))。しかし、作用の特異性が無く、抗不整脈効果を示す一方降圧及び塩分排泄性作用をも有し、これらが不整脈治療の好ましくない副作用となっている。

更にアミロライド誘導体が $\text{Na}^+/\text{H}^+$ 交換体阻害活性及び抗不整脈作用を示すことについて報告されている (例えば、J. Membrane Biol. 105, 1-21(1988))。また最近になって、 $\text{Na}^+/\text{H}^+$ 交換体阻害活性及び抗不整脈作用を有する、ピリジルカルボニルグアニジン誘導体 (WO 94/26709号)、及びフリル、チエニル並びにピロリルカルボニルグアニジン誘導体 (EP 676395号) が報告されている。

一方、EP 537696号公報には、グアニジノカルボニル基で置換されてもよいヘテロビアリール誘導体がクレームされているが、置換基としてスルホ基、アシル基等の酸性基を必ず有する点に構造上の特徴を有する。また、チアゾリルカルボニルグアニジン骨格を有する具体的化合物は全く開示されていない。更に、当該化合物は、抗凝集活性を有することが開示されているが、 $\text{Na}^+/\text{H}^+$ 交換体阻害作用については何ら記載がない。

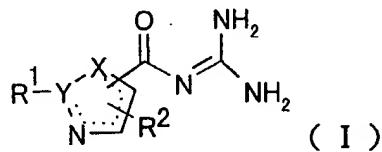
また、N-[(2-フェニル-4-オキサゾリル)カルボニル]グアニジンが、鎮痛、消炎作用を有するとの報告 (J. C. S., p405 (1961))、及び、N-[(5-エトキシ-2-フェニル-4-オキサゾリル)カルボニル]グアニジンを合成中間体として開示する報告 (Synthesis, 10, 837-9 (1993)) があるが、これらの化合物の $\text{Na}^+/\text{H}^+$ 交換体阻害作用については何ら記載がない。

#### 発明の開示

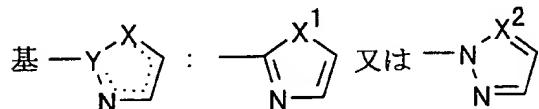
本発明者等は、 $\text{Na}^+/\text{H}^+$ 交換体阻害作用を有する化合物につき、鋭意検討した結果、環ヘテロ原子を2~3個有する5員ヘテロアリール基を有するカルボニ

ルグアニジン誘導体が良好な  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交換体阻害作用を有し、かつ経口吸収性に優れ、 $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交換体の関与する疾患の予防、治療若しくは診断剤として有用であることを見出し本発明を完成した。

即ち、本発明は、環ヘテロ原子を 2~3 個有する 5 員ヘテロアリールカルボニルグアニジンを基本骨格とする点に構造上の特徴を有する、下記一般式 (I) で示される  $\text{N}-[(\text{置換 5 員ヘテロアリール})\text{カルボニル}]$  グアニジン誘導体又はその塩に関する。



(式中の記号は以下の意味を表す。

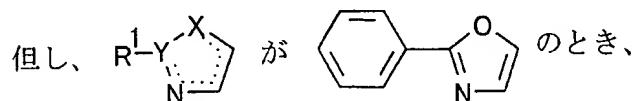


$\text{X}^1 : \text{O, S 又は } \text{NR}^3$

$\text{X}^2 : \text{N 又は } \text{CR}^4$

$\text{R}^1$  : 置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよい 5 乃至 6 員ヘテロアリール基、

$\text{R}^2$  : H、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル、低級アルキル-O-、低級アルキル-S-又は保護されていてもよいアミノ基、



$\text{R}^2$  は H 又はエトキシ基であることはない、

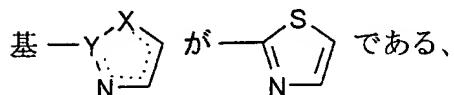
$\text{R}^3, \text{R}^4$  : H 又はハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基。)

本発明において好ましい化合物としては、上記一般式 (I) において、 $\text{R}^1$  が、式  $-\text{Z}-\text{B}-\text{A}-\text{R}^5$  で示される基 (式中、Z は O、S、 $\text{NR}^7\text{CO}$ 、 $\text{NR}^8\text{SO}_2$ 、 $\text{NR}^9\text{SO}_2$ 、SO、CO 又は結合を、B はフェニレン基又は結合を

、Aはハロゲン原子及び保護されていてもよいヒドロキシ基からなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよい低級アルキレン、低級アルキレン-0-低級アルキレン、低級アルケニレン若しくは低級アルキニレン基；又は結合を、R<sup>5</sup>はH；ハロゲン原子；ニトロ；シアノ；シクロアルキル；保護されていてもよいヒドロキシ；保護されていてもよいアミノ；保護されていてもよいモノ低級アルキル-アミノ；ジ低級アルキル-アミノ；ジ低級アルキル-アミノ基で置換されていてもよい低級アルキル、保護されていてもよいヒドロキシ、低級アルキル-0-、保護されていてもよいアミノ、保護されていてもよいモノ低級アルキル-アミノ、及びジ低級アルキル-アミノ基からなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよく環窒素原子がアミノ基の保護基で保護されていてもよい含窒素飽和ヘテロ環；又は、ジ低級アルキル-アミノ基で置換されていてもよい低級アルキル、保護されていてもよいヒドロキシ、低級アルキル-0-、保護されていてもよいアミノ、保護されていてもよいモノ低級アルキル-アミノ、及びジ低級アルキル-アミノ基からなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよい5乃至6員ヘテロアリール基を、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>はH又は低級アルキル基をそれぞれ意味する。但し、R<sup>5</sup>の結合手がH、ハロゲン、0若しくはN原子から出ており、且つ、AとBが共に結合であるとき、Zは結合を示す。）からなる群から選択される1以上の置換基で置換されていてもよいアリール基、又は前記群から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい5乃至6員ヘテロアリール基である、N-〔(置換5員ヘテロアリール)カルボニル〕グアニジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩；R<sup>1</sup>が、式-Z-B-A-R<sup>5</sup>で示される基(式中、ZはO、NHCO、NHSO<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>又は結合を、Bはフェニレン基又は結合を、Aは低級アルキレン、低級アルキレン-0-低級アルキレン、低級アルケニレン基、又は結合を、R<sup>5</sup>はH、ハロゲン原子、ニトロ、保護されていてもよいヒドロキシ、保護されていてもよいアミノ、保護されていてもよいモノ低級アルキル-アミノ、ジ低級アルキル-アミノ、低級アルキル基で置換されていてもよく環窒

素原子がアミノ基の保護基で保護されていてもよい含窒素飽和ヘテロ環、又は未置換の5乃至6員ヘテロアリール基をそれぞれ示す。但し、R<sup>5</sup>の結合手がH、ハロゲン、O若しくはN原子から出ており、且つ、AとBが共に結合であるとき、Zは結合を示す。) からなる群から選択される1以上の置換基で置換されていてもよいアリール基又は未置換の5乃至6員ヘテロアリール基である、N-〔(置換5員ヘテロアリール)カルボニル〕グアニジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩；及びR<sup>2</sup>がH、ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル又はアミノ基である、N-〔(置換5員ヘテロアリール)カルボニル〕グアニジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩である。

更に好ましい化合物としては、R<sup>1</sup>が、アミノー低級アルキレン-O-、モノ低級アルキルアミノー低級アルキレン-O-、ジ低級アルキルアミノー低級アルキレン-O-、HO-低級アルキレン-O-、ジ低級アルキルアミノー低級アルキレン-CO-NH-、環窒素原子上で低級アルキル基で置換されていてもよい含窒素飽和ヘテロ環-CO-NH-及び環窒素原子上で低級アルキル基で置換されていてもよい含窒素飽和ヘテロ環-低級アルキレン-O-からなる群から選択される1個の置換基で置換され、更に、低級アルキル及びハロゲン原子からなる群から選択される1以上の置換基で置換されていてもよいアリール基である、N-〔(置換5員ヘテロアリール)カルボニル〕グアニジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩；及び、



N-〔(置換5員ヘテロアリール)カルボニル〕グアニジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩である。

本発明は、前記一般式(I)で示されるN-〔(置換5員ヘテロアリール)カルボニル〕グアニジン誘導体又はその塩と製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物、殊に、Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>交換体阻害剤にも関するものである。特には、心

筋梗塞、狭心症、不整脈、虚血もしくは虚血再灌流による臓器障害、高血圧、心肥大、細胞増殖性の疾患又は高血糖による障害からなる  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交換体の亢進に起因する疾患の予防若しくは治療剤である医薬組成物に関する。

以下、本発明化合物（I）につき詳細に説明する。

本明細書の一般式の定義において、「低級」なる用語は、特に断らない限り、炭素数 1 ~ 6 個の直鎖状又は分枝状の炭化水素鎖を意味する。

「低級アルキル基」としては、好ましくは炭素数 1 乃至 3 個のアルキル基であり、特に好ましくはメチル及びエチル基である。「低級アルケニル基」としては、好ましくは、ビニル、アリル、1-プロペニル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル及び3-ブテニル基である。「低級アルキニル基」としては、好ましくは、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル及び1-メチル-2-プロピニル基である。

「5 乃至 6 員ヘテロアリール基」としては、O、S 及び N から選択されるヘテロ原子を 1 乃至 4 個含有する 5 乃至 6 員単環ヘテロアリール基であり、好ましくは、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル基であり、更に好ましくは、チエニル、イミダゾリル、テトラゾリル及びピリジル基である。

「アリール基」としては、芳香族炭化水素環基を意味し、炭素数 6 乃至 14 個のアリール基が好ましく、更に好ましくはフェニル及びナフチル基である。

「ハロゲン原子」としては、F、Cl、Br 及び I が挙げられる。

「ハロゲン原子で置換された低級アルキル基」としては、前記低級アルキル基の任意の位置に前記ハロゲン原子が 1 以上置換した基であり、好ましい基としては、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、及び $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ である。

「シクロアルキル基」は、好ましくは炭素数 3 ~ 8 個のシクロアルキル基であり、特に好ましくはシクロプロピル、シクロペンチル及びシクロヘキシル基であ

る。

「含窒素飽和ヘテロ環基」としては、少なくとも1つの環窒素原子を有する5乃至8員の含窒素飽和ヘテロ環基であり、更に、環原子としてO又はSを有していてもよく、架橋を有していてもよい。好ましくは、ピロリジニル、ピペリジル、モルホリニル、ピペラジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル及びホモピペラジニル基であり、これらの基は環窒素原子がアミノ基の保護基で保護されていてもよい。結合手は環炭素原子又は環窒素原子のいずれから出でてもよい。また、架橋を有する基としては、好ましくは、キヌクリジニル、1-アザビシクロ[2.2.1]ヘプチル、及び1-アザビシクロ[3.2.1]オクチル基である。特に好ましくは、ピペリジル、モルホリニル、ピロリジニル及びキヌクリジニル基である。

「モノ低級アルキルアミノ基」としては、好ましくは、メチルアミノ、エチルアミノ及びプロピルアミノ基である。「ジ低級アルキルアミノ基」としては、好ましくは、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、メチルエチルアミノ及びメチルプロピルアミノ基であり、中でもジメチルアミノ基が特に好ましい。

「フェニレン基」はフェニル基の任意の水素原子が結合手となった2価基であり、1,4-、1,3-及び1,2-フェニレン基を含む。好ましくは1,4-フェニレン基である。「結合」はその基が存在せず両脇の基が直接結合することを意味する。Aにおける「低級アルキレン基」は前記低級アルキル基の任意の水素原子が結合手となった2価基であり、好ましくは、メチレン、エチレン、プロピレン、テトラメチレン、ペンタメチレン及びヘキサメチレン基である。Bが結合であるとき、Aにおける低級アルキレン基としてはプロピレン基及びテトラメチレン基が特に好ましい。「低級アルケニレン基」並びに「低級アルキニレン基」としては、同様に低級アルケニル及び低級アルキニル基の任意の水素原子が結合手となった2価基であり、好ましくは、プロペニレン、ブテニレン、プロピニレン、ブチニレン基等の炭素数3乃至4の基である。

また、「保護されていてもよいヒドロキシ基」、「保護されていてもよいアミノ基」及び「保護されていてもよいモノ低級アルキルーアミノ基」の保護基としては、例えば、グリーン (Greene) 及びウツ (Wu ts) 著、「Protective Groups in Organic Synthesis」、第2版に記載の保護基等、当業者が用いる保護基であればいざれでもよいが、好ましくは、ヒドロキシ基の保護基としては、アセチル、ベンゾイル、t-ブチルジメチルシリル、t-ブチルジフェニルシリル及びテトラヒドロピラニル基であり、アミノ及びモノ低級アルキルーアミノ基の保護基としては、ホルミル、トリフルオロアセチル、t-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、トリフェニルメチル、ベンジル及びタルイミド基である。また、前記含窒素飽和ヘテロ環の環窒素原子上におけるアミノ基の保護基も前記と同様の基が挙げられる。

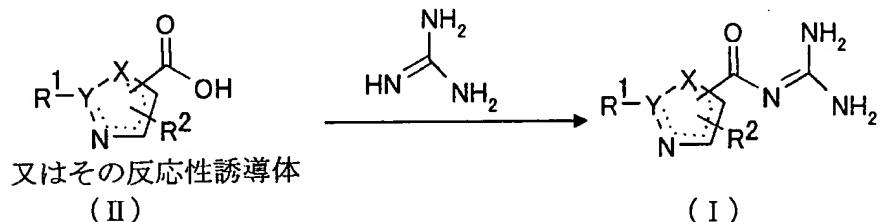
本発明化合物中には二重結合に基づく、シス-トランス（又は（E）体、（Z）体）の幾何異性体が存在するものが含まれる。本発明にはこれらの分離されたもの（（E）体若しくは（Z）体）あるいは混合物が含まれる。更に本発明化合物はグアニジノカルボニル基の存在に基づく互変異性体が存在するが、本発明にはこれらの分離されたもの、あるいは混合物が含まれる。上記以外にも置換基の種類によっては、幾何異性体や互変異性体が存在する場合があるが、本発明にはこれらの異性体の分離したもの、あるいは混合物が含まれる。また、本発明化合物は、不斉炭素原子を有する場合があり、これに基づく（R）体、（S）体の光学異性体が存在しうる。本発明はこれらの光学異性体の混合物や単離されたものを全て包含する。

本発明化合物は、酸付加塩を形成する場合がある。塩としては、製薬学的に許容される塩であれば特に制限はないが、具体的には塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩等が挙げられる。特に好ましくは

塩酸又はメタンスルホン酸との塩である。さらに、本発明は、本発明化合物（I）及びその塩の各種の水和物や溶媒和物及び結晶多形の物質をも包含する。

### (製造法)

本発明化合物及びその塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。以下にその代表的な製造法について説明する。



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、X及びYは前記の意味を有する。)

本発明化合物（I）は、一般式（II）で示されるカルボン酸又はその反応性誘導体とグアニジンとを反応させることにより製造することができる。カルボン酸誘導体（II）がヒドロキシ基、アミノ基等の反応に活性な官能基を有する場合には、これらの官能基を予め保護基で保護しておき、本反応を実施し、所望により、保護基を除去して、本発明化合物（I）を得ることができる。

ここに、カルボン酸の反応性誘導体としては、酸ハロゲン化物（酸クロリド、酸ブロミド等）、酸無水物、活性エステル、低級アルキルエステル、アリールー低級アルキルエステル、酸アジド等が挙げられる。

酸無水物としては、対称酸無水物又は混合酸無水物が用いられ、混合酸無水物の具体例としてはクロロ炭酸エチル、クロロ炭酸ベンジル、クロロ炭酸フェニル又はイソ吉草酸等との混合酸無水物等が挙げられる。

活性エステルとしては、p-ニトロフェニルエステル、N-ヒドロキシクシンイミドエステル、N-ヒドロキシフタルイミドエステル、N-ヒドロキシピペリジンエステル、2-ヒドロキシフェニルエステル、2-ピリジル

チオールエステル、1-ベンゾトリアゾリルエステル等常用のものが挙げられる。

このようなカルボン酸の反応性誘導体は、通常行われる一般的方法に従って、対応するカルボン酸から容易に得ることができる。

酸ハロゲン化物又は酸無水物と反応させる場合には、塩基又は過剰のグアニジンの存在下、溶媒中で冷却下ないし室温で行うことができる。

塩基としては、水酸化ナトリウム等の無機塩基、又は、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン等の有機塩基が挙げられる。

溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン（T H F）、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド（D M F）等のアミド系溶媒、ピリジン等の塩基性溶媒等が挙げられる。これらの溶媒は単独で、又は2種以上混合して用いられる。溶媒は原料化合物の種類等に従い適宜選択されるべきである。

エステル誘導体と反応させる場合には、等モルないし過剰のグアニジンの存在下、溶媒中で冷却下ないし室温ないし加熱下で行うことができる。場合によっては、溶媒留去後、130°C付近にて短時間加熱することもできる。溶媒としては、前記エーテル系溶媒及びアミド系溶媒等が挙げられる。低級アルキルエステル又はアリールー低級アルキルエステルの場合には、更に、アルコール系溶媒でもよい。

カルボン酸のまま反応させる場合には、縮合剤の存在下に反応させることが好ましい。縮合剤としては、例えば、ジンクロヘキシルカルボジイミド（D C C）、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド（W S C）、ベンゾトリアゾール-1-イル-トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム・ヘキサフルオロリン化物塩（B O P）、ジフェニルホスホニルアジド（D P P A）、1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール（C D I）等が挙げられる。場合によっては、N-ヒドロキシスクシンイミド

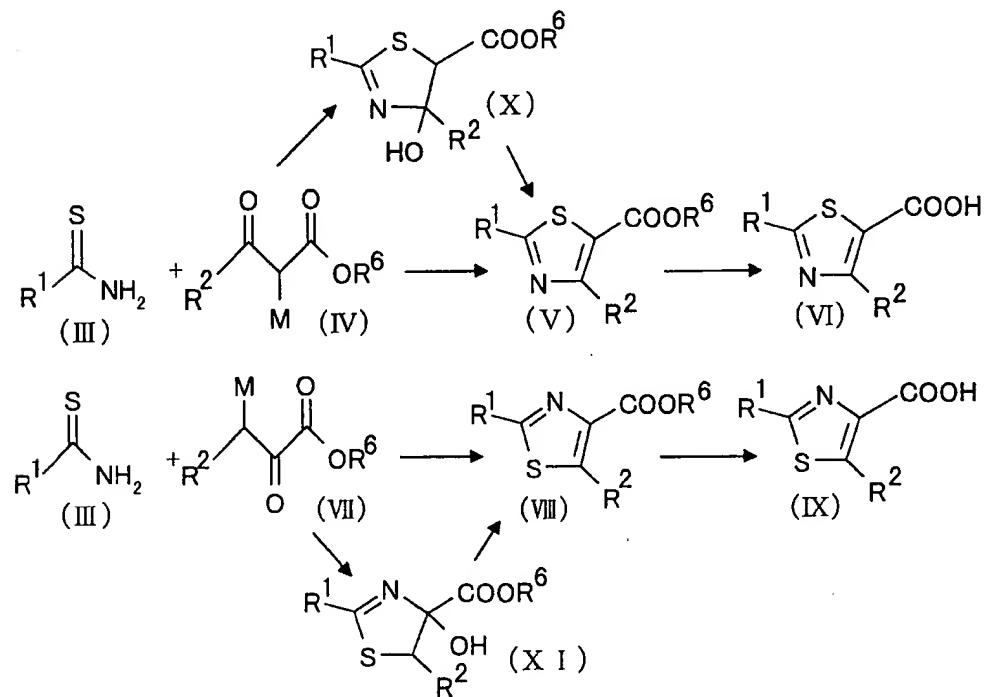
(H O N S u)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (H O B t) 等の添加剤を加えてよい。

溶媒としては、前記芳香族炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、アミド系溶媒、塩基性溶媒等が挙げられる。これらの溶媒は単独で、又は2種以上混合して用いられる。

(原料化合物の製法)

上記製造法の原料化合物となる(置換5員ヘテロアリール)カルボン酸又はその反応性誘導体(II)のカルボン酸又はその反応性誘導体は、当業者に公知の方法で容易に合成することができる。

代表的な製造法を以下に示す。



(式中、R<sup>1</sup>は前記の意味を有し、R<sup>2</sup>はH又はFで置換されていてよいアルキル基を、Mはハロゲン原子を、R<sup>6</sup>は低級アルキル基、アリールー低級アルキル基等のカルボン酸の保護基をそれぞれ意味する。)

一般式(III)で示されるチオアミドと一般式(IV)で示される3-オキソカルボン酸エステル又は一般式(VII)で示される2-オキソカルボン酸エステルを、アルコール系溶媒、その他アセトニトリル、ジオキサン

、ベンゼン、トルエン等の不活性溶媒中、室温乃至加熱還流することにより一般式 (V) 又は (V I I I) のチアゾリルカルボン酸エステルを得ることができる。この反応において、条件によっては、一般式 (X) 若しくは (X I) の化合物を生成することがあるが、これらの化合物を酢酸中、又は有機スルホン酸存在下トルエン中で室温乃至加熱処理することにより一般式 (V) 又は (V I I I) のチアゾリルカルボン酸エステルを得ることができる。

さらに、一般式 (V) 又は (V I I I) のチアゾリルカルボン酸エステルを加水分解等に付すことにより、一般式 (V I) 又は (I X) のチアゾリルカルボン酸を得ることができる。当該反応において原料化合物の置換基の種類によっては、保護、脱保護が必要であり、その方法は同業者により容易に理解される。本反応の後に、常法により置換基の付加、置換反応を行い所望の置換基を導入することもできる。

また、本発明化合物の原料である 4-アルキル-2-アリールオキサゾール-5-カルボン酸エステル、5-アルキル-2-アリールイミダゾール-4-カルボン酸エステルは、薬学雑誌、Vol. 82, 140 (1962) 記載の方法に基づいて合成できる。5-アルキル-1-アリールピラゾール-4-カルボン酸エステルは、Synthesis, 566 (1986) 記載の方法に基づいて合成できる。また、3-アルキル-1-アリールピラゾール-4-カルボン酸エステルは、Bull. Soc. Chim. Fr., 540 (1988) 記載の方法に基づいて合成でき、それぞれのカルボン酸エステルは常法によりカルボン酸に導くことができる。他の 5員環アゾールカルボン酸、5員環アゾールカルボン酸エステル類は市販されているか、総説 (The Chemistry of Heterocyclic Compounds (Editors: A. Weissberger and E. C. Taylor), John Wiley & Sons) 等の文献に記載の方法に準じて容易に合成することができる。

上記各製法により得られた反応生成物は、遊離化合物、その塩、水和物あるいは

は各種の溶媒和物として単離され精製される。塩は通常の造塩反応に付すことにより製造できる。単離、精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等通常の化学操作を適用して行われる。各種異性体は異性体間の物理化学的な差を利用して常法により単離できる。例えば、光学異性体は一般的なラセミ分割法、例えば分別結晶化又はクロマトグラフィー等により分離できる。また、光学異性体は、適当な光学活性な原料化合物より合成することもできる。

#### 産業上の利用可能性

本発明化合物は医薬製剤の活性成分として有用である。特に、細胞性ナトリウム-プロトン交互輸送機構 ( $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交換体) の活性阻害作用を有するので、 $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交換体が関与する種々の生理活性及び病態に関連する疾患の予防、治療若しくは診断剤として有用である。

具体的には、 $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交換体の亢進に起因する疾患、例えば、高血圧（例えば本態性高血圧、又は腎不全、原発性アルドステロン症、副腎酸素欠損症、Liddle症候群、Gordon症候群、腎尿細管アシドーシス (RTA) I V型、低レニン低アルドステロン症、両側性腎血管性高血圧等の原疾患に伴う二次性高血圧）、不整脈、狭心症、心肥大、虚血再灌流による臓器障害（例えば心臓虚血再灌流時の障害、外科的処置（例えば臓器移植やPTCA）による障害）、臓器移植時の血流減少による障害、心筋梗塞、心筋梗塞再発予防（例えば心筋梗塞2次予防、心事故再発の予防）、虚血時の臓器保護及び症状の改善（例えば、心、脳、腎、胃腸、肺、肝、骨格筋の虚血に伴う障害、特に脳梗塞に伴う障害、脳卒中後の後遺症として起こる障害、脳浮腫に伴う障害）、細胞増殖性の疾患（例えば、動脈硬化、糖尿病合併症（例えば網膜症、腎症など）、癌、血管内膜肥厚（例えば動脈硬化性疾患、動脈炎、PTCAの術後における血管再狭窄、血管移植時の血管狭窄）、組織・臓器の肥大・肥厚（例えば心臓、腎臓、前立腺、平滑筋組織等における肥大・肥厚）、心纖維症、肺纖維症、肝纖維症、腎纖維症、腎糸球体硬化症など）、移植臓器の保護、浮腫、脳浮腫、慢性心疾患（例えば心不全）、心筋症

、肺塞栓、急性及び慢性腎疾患（例えば腎不全）、脳梗塞、慢性の脳血行障害（例えば脳卒中）、脳神経障害（例えば痴呆症、エイズ）、高血糖による障害（例えば糖尿病性神経障害、インスリン抵抗性、高脂血症など）、ショック（例えばアレルギー性、心臓性、血液量減少性及び細菌性ショック）、炎症性疾患、肺及び気管支の障害、骨粗鬆症、酸塩基障害等の予防・治療剤として有用である。

また、本発明化合物は、ナトリウム-プロトン交互輸送機構（ $\text{Na}^+/\text{H}^+$ 交換体）の関与する高血圧、糖尿病あるいは動脈硬化症等の診断剤としても使用できる。

本発明化合物の作用は以下の薬理試験によって確認された。

#### （1）ヒトにおける血小板膨潤化反応抑制試験

##### 〔原理〕

血小板に酸を負荷すると $\text{H}^+$ イオンを細胞外に排出するために $\text{Na}^+/\text{H}^+$ 交換体の活性化が起こる。この場合において、外液に $\text{Na}^+$ イオンが存在するときは、 $\text{Na}^+/\text{H}^+$ 交換体の活性化は同時に $\text{Na}^+$ イオンを細胞内に取り込むことになる。 $\text{Na}^+$ イオンの細胞内への流入は浸透圧勾配により水分子を引き込み、結果として血小板が膨潤化する。

##### 〔濃縮血小板血漿（PRP : platelet rich plasma）の調製〕

ヒト前腕部静脈より抗凝固剤として 500mM EDTA・2Na (ethylene-diamine-tetra-acetic acid・2Na, pH7.4) 3ml 入りシリンジを用い、50ml 採血する。よく混合した後、室温にて 900 rpm, 12 分間遠心する。この上清が PRP であり、50ml の血液から約 10~15ml が得られる。

##### 〔血小板膨潤化反応による $\text{Na}^+/\text{H}^+$ 交換体活性の測定〕

血小板膨潤化反応はパーソナルコンピュータ（PC-9821Xe、NEC）が付随した分光光度計（U-3000、日立製作所）を用いて、吸光度の変化で検出する。すなわち、酸負荷としてのプロピオン酸溶液（940 $\mu$ l）の入ったプラスチックキュベットを装着し、これに PRP（140 $\mu$ l）を添加して直ちに吸光度を測定する。測定波長は 680 nm である。吸光度変化は 3~4 分間にプラトーに達する指数関数的減少として表れる。試験薬物は DMSO で 10 mM

に溶解後、プロピオン酸溶液で至適濃度まで希釈して試験薬物入りプロピオン酸溶液として使用する。膨潤化反応は外液  $\text{Na}^+$  イオン濃度の減少により、又は  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交換体阻害作用を有する試験薬物の濃度の増加により、抑制される。プロピオン酸溶液の組成は以下の通りである。

プロピオン酸ナトリウム、1.40 mM; N-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン- $\text{N}'$ -2-エタンスルホン酸 (HEPES), 20 mM; グルコース, 10 mM; 塩化カリウム, 5 mM; 塩化マグネシウム, 1 mM; 塩化カルシウム, 1 mM; pH 6.5。

試験薬物による  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交換体阻害活性を質的に評価するために、得られた吸光度変化から単位時間当たりの変化量を計算し対数表示する。このグラフの初期勾配から膨潤化反応の速度定数を求める。この速度定数は血小板数に依存しないことが確認されている。

最後に試験薬物の各濃度における速度定数をディクソンプロット (X 軸: 薬物濃度, Y 軸: 速度定数の逆数) することにより、薬物固有の抑制定数 ( $K_i$  値) を算定する。

#### [試験結果]

本発明化合物は  $10^{-6} \sim 10^{-8}$  オーダーの  $K_i$  値を示し、良好な  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交換体阻害活性を有することが確認された。

本発明化合物 (I) 又はその塩と製薬学的に許容される担体を含んでなる医薬組成物は、一般式 (I) で示された化合物又はその塩の 1 種又は 2 種以上と、通常製剤化に用いられる、薬剤用担体、賦形剤、その他添加剤を用いて、通常使用されている方法によって調製することができる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は、静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、ひとつ又はそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖

、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や纖維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿润剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を含有する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩液が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿润剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

通常経口投与の場合、1日の投与量は、体重当たり約0.001から10mg/kgが適当であり、これを1回であるいは2乃至4回に分けて投与する。静脈投与される場合は、1日の投与量は、体重当たり約0.0001から1mg/kgが適当で、1日1回乃至複数回に分けて投与する。投与量は症状、年令、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。

## 発明を実施するための最良の形態

以下、実施例に基づき本発明を更に詳細に説明する。本発明化合物は下記実施例に記載の化合物に限定されるものではない。なお、実施例において使用される原料化合物の製造法を参考例として説明する。

また、参考例、実施例中において、以下の略号を使用する。

S C G : シリカゲルカラムクロマトグラフィー、S o l B : 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、S - M g : 無水硫酸マグネシウム、及びS - N a : 無水硫酸ナトリウム。

## 参考例 1

a) m-シアノフェノールと3-ジメチルアミノプロピル クロリド 塩酸塩を炭酸カリウム存在下アセトニトリル中で反応させ、生成物を精製して3-(3-ジメチルアミノプロポキシ)ベンゾニトリルを得た。これをD M Fに溶解し、トリエチルアミン存在下、室温で硫化水素ガスを15分間導入後終夜攪拌し反応させ、生成物を精製して3-(3-ジメチルアミノプロポキシ)チオベンズアミドを得た。これを、2-クロロアセト酢酸エチルとともにイソプロパノールに加え、終夜加熱還流して環縮合させ、生成物をS C Gにて精製することにより、2-[3-(3-ジメチルアミノプロポキシ)フェニル]-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸エチルを得た。

b) このものを、エタノール中1N-NaOH水溶液で処理し、2-[3-(3-ジメチルアミノプロポキシ)フェニル]-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸を得た。

## 参考例 2

a) m-シアノフェノールとベンジルプロミドを炭酸カリウム存在下アセトニトリル中で反応させ、3-ベンジルオキシベンゾニトリルを無色油状物として得た。これを4N-塩化水素-酢酸エチル溶液に溶解し、ジチオりん酸O, O-ジエチルを加え室温で終夜攪拌し反応させ、生成物を精製して、3-ベンジルオキシチオベンズアミドを黄色固体として得た。これと2-クロロアセト酢酸エチルをイソプロパノール中終夜加熱還流し反応させ、2-

(3-ベンジルオキシフェニル)-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸エチルを得た。これと、ペンタメチルベンゼンをトリフルオロ酢酸中で室温で6時間攪拌し、生成物を精製して2-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸エチルを得た。

b) このものと、1, 4-ジプロモブタンを炭酸カリウム存在下アセトニトリル中で1時間加熱還流し反応させ、2-[3-(4-ブロモブトキシ)フェニル]-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸エチルを得た。これを、ジメチルアミン-THF溶液(1M)に加え、60°Cで終夜攪拌し反応させ、生成物を精製して2-[3-(4-ジメチルアミノブトキシ)フェニル]-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸エチルを得た。

### 参考例3

2-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸エチルを用いて参考例2-b)と同様の操作を行い、2-[3-(5-ジメチルアミノペンチルオキシ)フェニル]-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸エチルを得た。

### 参考例4

2-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸エチル及びトリフェニルホスフィンをTHFに溶解し、ジエチルアゾジカルボキシレート、次いで1-メチルピペリジン-4-メタノールのTHF溶液を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を減圧留去し、得られた残渣を精製することにより、4-メチル-2-[3-(1-メチル-4-ピペリジルメトキシ)フェニル]チアゾール-5-カルボン酸エチルを黄色油状物として得た。

### 参考例5

2-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸エチルを使用し、参考例4と同様の操作を行い、4-メチル-2-[3-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジルメトキシ]フェニル]チアゾール-5-カルボン酸エチルを得た。

## 参考例 6

2-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸エチルと炭酸カリウムを1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン中室温で1時間攪拌した。次いで、キヌクリジン-4-メチル メタンスルホナートを加え、140℃にて終夜攪拌させ反応させた。生成物を精製し、4-メチル-2-[3-(4-キヌクリジニルメトキシ)フェニル]チアゾール-5-カルボン酸エチルを茶色油状物として得た。

## 参考例 7

a) 4-メチル-2-(3-ニトロフェニル)チアゾール-5-カルボン酸エチル、鉄粉、エタノール、1N-塩酸の混合物を終夜加熱還流し還元反応に付した。生成物を精製し、2-(3-アミノフェニル)-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸エチルを黄色紺状晶として得た。

b) このものを3-クロロプロピオニル クロリドとトリエチルアミン及びTHFの混合物中にて反応させ、2-[3-(3-クロロプロピオニアミド)フェニル]-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸エチルを含む反応液を得た。この反応液に2M-ジメチルアミン-THF溶液を加え反応させ、生成物を精製して2-[3-(3-ジメチルアミノプロピオニアミド)フェニル]-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸エチルを茶色油状物として得た。

## 参考例 8

N-メチルイソニペコチン酸エチルをエタノール中、1N-NaOH水溶液で処理し、1N-塩酸にて中和後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣にジクロロエタン、塩化チオニル、DMF 1滴を加え、更に反応させた。得られた残渣にTHF、2-(3-アミノフェニル)-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸エチル、トリエチルアミンを加え、アミド化反応に付し、生成物を精製することにより、4-メチル-2-[3-(1-メチルピペリジン-4-カルボキシアミド)フェニル]チアゾール-5-カルボン酸エチルを微茶色固体として得た。

## 参考例 9

3-ベンジルオキシチオベンズアミド、2-クロロ-4, 4-トリフルオロアセト酢酸エチルをトルエンに加え、30分間加熱還流した。溶媒を減圧留去し得られる残留物に酢酸を加え、終夜加熱還流した。生成物を精製して、2-(3-ベンジルオキシフェニル)-4-トリフルオロメチルチアゾール-5-カルボン酸エチルを得た。このものを参考例2-a)と同様に処理して、2-(3-ヒドロキシフェニル)-4-トリフルオロメチルチアゾール-5-カルボン酸エチルを得た。

## 参考例 10

2-(3-ヒドロキシフェニル)-4-トリフルオロメチルチアゾール-5-カルボン酸エチルと1, 3-ジプロモプロパンおよびジメチルアミンを使用し、参考例2-b)と同様の操作を行い、2-[3-(3-ジメチルアミノプロポキシ)フェニル]-4-トリフルオロメチルチアゾール-5-カルボン酸エチルを得た。

## 参考例 11

2-[3-(3-ジメチルアミノプロポキシ)フェニル]-4-トリフルオロメチルチアゾール-5-カルボン酸エチルをエタノール中、1N-NaOH水溶液で処理し、1N-塩酸にて中和後、生成物を精製して、無色泡状の2-[3-(3-ジメチルアミノプロポキシ)フェニル]-4-トリフルオロメチルチアゾール-5-カルボン酸を得た。

## 参考例 12

m-シアノフェノール、p-フルオロベンズアルデヒドを炭酸カリウム存在下DMF中で反応させ、3-(4-ホルミルフェノキシ)ベンゾニトリルの無色結晶を得た。このものを塩化メチレンに溶解し、氷冷下、2M-ジメチルアミノ-THF溶液とトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、酢酸で処理し、更にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムで処理して、a) 3-(4-ジメチルアミノメチルフェノキシ)ベンゾニトリルを無色油状物として得た。このものを参考例1と同様に処理して、b) 2-[3-(4-ジメ

チルアミノメチルフェノキシ) フェニル] - 4 - メチルチアゾール - 5 - カルボン酸を得た。

#### 参考例 1 3

o - メチル安息香酸をメタノール中、水酸化カリウムで処理して、次いで 2 - クロロアセト酢酸エチルを加え、加熱還流下反応させ、1 - エトキシカルボニル - 2 - オキソプロピル 2 - メチルベンゾエートを無色油状物として得た。これを酢酸に溶解し、酢酸アンモニウムで処理して、生成物を SCG に付し、4 - メチル - 2 - o - トリルオキサゾール - 5 - カルボン酸エチルと 4 - メチル - 2 - o - トリルイミダゾール - 5 - カルボン酸エチルを、それぞれ無色油状物として得た。これらの化合物をそれぞれエタノール中で 1 N - NaOH 水溶液で処理して、a) 4 - メチル - 2 - o - トリルオキサゾール - 5 - カルボン酸の無色結晶及び b) 4 - メチル - 2 - o - トリルイミダゾール - 5 - カルボン酸の無色油状物を得た。

#### 参考例 1 4

4 - メチル - 2 - [ 3 - [ 1 - ( t e r t - プロキシカルボニル ) - 4 - ピペリジルメトキシ ] フェニル ] チアゾール - 5 - カルボン酸エチルを酢酸エチルに溶解し、4 N - 塩酸 - 酢酸エチル溶液で処理して、4 - メチル - 2 - [ 3 - ( 4 - ピペリジルメトキシ ) フェニル ] チアゾール - 5 - カルボン酸エチル 塩酸塩を無色固体として得た。

#### 参考例 1 5

2 - [ 3 - ( 4 - アミノブロキシ ) フェニル ] - 4 - メチルチアゾール - 5 - カルボン酸エチルを THF 中、トリエチルアミン、及び塩化ベンジルオキシカルボニルで処理して、2 - [ 3 - ( 4 - ベンジルオキシカルボニルアミノブロキシ ) フェニル ] - 4 - メチルチアゾール - 5 - カルボン酸エチルを無色油状物として得た。

#### 参考例 1 6

3 - シアノベンズアルデヒド、4 - プロモブチルトリフェニルホスフォニウムプロミド、水酸化ナトリウム、水 1 滴の混合物を THF 中で 1 ~ 9 時間加

熱還流した。生成物を精製し、(Z) - 3 - (5 - プロモ - 1 - ペンテニル) ベンゾニトリルを無色油状物として得た。このものを 2 M - ジメチルアミン - THF 溶液で処理して、a) (Z) - 3 - (5 - ジメチルアミノ - 1 - ペンテニル) ベンゾニトリルを得た。これをエタノール中、3 気圧水素雰囲気下 10% Pd/C で処理して、b) 3 - (5 - ジメチルアミノペンチル) ベンゾニトリルを微黄色油状物として得た。更にこのものを参考例 2 - a) と同様にチオアミドにした後環化反応に付して、c) 2 - [3 - (5 - ジメチルアミノペンチル) フェニル] - 4 - メチルチアゾール - 5 - カルボン酸エチル塩酸塩を得た。

#### 参考例 17

3 - ジメチルアミノプロピルトリフェニルホスホニウムプロミド、カリウム *tert* - プトキシド及び THF の混合物を攪拌した後、3 - シアノベンズアルデヒドを加え、更に攪拌した。生成物を精製し、a) (Z) - 3 - (4 - ジメチルアミノ - 1 - ブチニル) ベンゾニトリルを無色油状物として、また、b) (E) - 3 - (4 - ジメチルアミノ - 1 - ブチニル) ベンゾニトリルを微黄色油状物として得た。a) の化合物をエタノール中、3 気圧水素雰囲気下 10% Pd/C で処理して、c) 3 - (4 - ジメチルアミノブチル) ベンゾニトリルを得た。a)、b) 及び c) の化合物をそれぞれ参考例 2 - a) と同様にチオアミドとした後、環化反応に付し d) 2 - [(Z) - 3 - (4 - ジメチルアミノ - 1 - ブチニル) フェニル] - 4 - メチルチアゾール - 5 - カルボン酸エチル塩酸塩、e) 2 - [(E) - 3 - (4 - ジメチルアミノ - 1 - ブチニル) フェニル] - 4 - メチルチアゾール - 5 - カルボン酸エチル塩酸塩、及び f) 2 - [3 - (4 - ジメチルアミノブチル) フェニル] - 4 - メチルチアゾール - 5 - カルボン酸エチル塩酸塩を得た。

#### 参考例 18

3 - ベンジルオキシ安息香酸エチルをエタノール : 水 = 2 : 1 混合液中、水酸化カリウムで処理した後減圧下に溶媒を留去した。残渣をベンゼンに懸濁し、エチル 2 - クロロアセトアセテートと反応させ、生成物を精製して

無色油状の 1-エトキシカルボニル-2-オキソプロピル-3-ベンジルオキシベンゾエートを得た。これを酢酸に溶解し酢酸アンモニウムで処理し、a) 2-(3-ベンジルオキシフェニル)-4-メチルオキサゾール-5-カルボン酸エチルを得た。次いでペンタメチルベンゼンとトリフルオロ酢酸中で処理し保護基を除去して、生成物を SCG にて精製して、b) 2-(3-ヒドロキシフェニル)-4-メチルオキサゾール-5-カルボン酸エチルを得た。

#### 参考例 19

5-アセチルウラシル、3-メトキシフェニルヒドラジン 塩酸塩、n-ブタノール、及び酢酸の混合物を、室温にて 2 時間攪拌後、160 °C にて 5.5 時間攪拌した。放冷後、溶媒を留去し、残渣を n-ブタノールに懸濁し濾取した。このものをよく水で洗浄し、減圧乾燥することにより、4-アロファノイル-1-(3-メトキシフェニル)-3-メチルピラゾールを灰色固体として得た。これをエタノールと濃塩酸の混合物で処理して、1-(3-メトキシフェニル)-3-メチルピラゾール-4-カルボン酸エチルを茶色固体として得た。これをアルゴン霧囲気下、塩化メチレンに溶解し、-78 °C に冷却後、1 M-三臭化ホウ素-塩化メチレン溶液を加え、-78 °C にて 5.5 時間、-20 °C にて 1 時間攪拌した。生成物を精製し、1-(3-ヒドロキシフェニル)-3-メチルピラゾール-4-カルボン酸エチルを無色固体として得た。次いで、これを DMF 中炭酸カリウムで処理して、次いで 3-ジメチルアミノプロピル クロリド 塩酸塩と反応させ、1-[3-(3-ジメチルアミノプロポキシ)フェニル]-3-メチルピラゾール-4-カルボン酸エチルを微茶色油状物として得た。

#### 参考例 20

a) 氷水中にて 3-メトキシアニリン、濃塩酸、亜硝酸ナトリウムより調製したジアゾニウム塩溶液と、酢酸ナトリウムをアセト酢酸エチルの水懸濁液に室温にて同時に少量ずつ加えた。この混合物を室温にて攪拌した後に、析出した結晶を濾取し、2-[ (3-メトキシフェニル) ヒドラゾノ]-3

－オキソブタン酸エチルを得た。これをエタノールに懸濁しヒドロキシルアミン－O－スルホン酸水溶液で処理後、炭酸ナトリウムで処理して [2－(3－メトキシフェニル)－5－メチル－2H－1, 2, 3－トリアゾール－4－イル] カルボン酸エチルを得た。

b) これを酢酸に溶解し、48%臭化水素酸水溶液を加え、終夜加熱還流して、[2－(3－ヒドロキシフェニル)－5－メチル－2H－1, 2, 3－トリアゾール－4－イル] カルボン酸を得た。次いでこれをエタノール中濃硫酸を加え加熱還流後精製して、[2－(3－ヒドロキシフェニル)－5－メチル－2H－1, 2, 3－トリアゾール－4－イル] カルボン酸エチルを得た。

### 参考例21

a) 3－ニトロアニリンを使用し参考例20－a) と同様の操作を行い、[5－メチル－2－(3－ニトロフェニル)－2H－1, 2, 3－トリアゾール－4－イル] カルボン酸エチルを得た。このものをDMF中、水素雰囲気下10%Pd/Cで処理して、[2－(3－アミノフェニル)－5－メチル－2H－1, 2, 3－トリアゾール－4－イル] カルボン酸エチルを得た。

b) このものをTHF溶液中、無水トリフルオロ酢酸およびトリエチルアミンで処理して、[5－メチル－2－(3－トリフルオロアセトアミドフェニル)－2H－1, 2, 3－トリアゾール－4－イル] カルボン酸エチルを得た。次いでこれをDMF中、ヨウ化メチルおよび60%水素化ナトリウムで処理して、[5－メチル－2－[3－(N－メチルトリフルオロアセトアミド)フェニル]－2H－1, 2, 3－トリアゾール－4－イル] カルボン酸エチルを得た。次いでこれを、エタノール中ナトリウムエトキシド処理して、[5－メチル－2－(3－メチルアミノフェニル)－2H－1, 2, 3－トリアゾール－4－イル] カルボン酸エチルを得、更にDMF中、1, 2－ジブロモエタンおよび60%水素化ナトリウムで処理して、2－[3－[(2－ブロモエチル)メチルアミノ]フェニル]－5－メチル－2H－1, 2, 3－トリアゾール－4－イル] カルボン酸エチルを得た。

## 参考例 2 2

アセト酢酸エチルのベンゼン溶液にN, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールを加え加熱還流後、濃縮し、酢酸に溶解して、3-ニトロフェニルヒドラジン 塩酸塩、トリエチルアミンを加え加熱還流した。生成物を精製し、[3-メチル-2-(3-ニトロフェニル)-2H-ピラゾール-4-イル]カルボン酸エチルを得た。

後記表2～4に示す参考例23～71の化合物を、対応する原料化合物を用いて、表の製造方法(SRf)の欄に記載された参考例と同様に処理して製造した。

## 実施例 1

グアニジン塩酸塩2.01gをメタノール12mlに溶解し、室温下28%ナトリウムメチラート4.06gメタノール溶液を加えた。同温度で10分間攪拌後生成した食塩を濾去し、メタノールを減圧留去し得られる残渣をDMF10mlに溶解した。一方、4-メチル-2-(2-チエニル)チアゾール-5-カルボン酸0.79g、CDI 0.57g及びDMF12mlの混合物を50℃の油浴中30分間攪拌した後氷冷し、先に調整したグアニジンのDMF溶液を加えた。室温に戻し終夜攪拌した後、溶媒を減圧留去し得られる残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液をNaOH水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄後、SMgで乾燥し溶媒を減圧留去した。残渣をSCGで精製し目的の分画を減圧濃縮後、メタノールに溶解した4N-塩化水素-酢酸エチル溶液で酸性とし、析出した結晶を濾取することにより、N-[4-メチル-2-(2-チエニル)-5-チアゾリル]カルボニル]グアニジン 塩酸塩0.79gを得た。

## 実施例 2

実施例1と同様にして参考例1の化合物を用いて、(a) N-[2-[3-(3-ジメチルアミノプロポキシ)フェニル]-4-メチル-5-チ

アゾリル] カルボニル] グアニジンを得た。更にこの一部を、メタノール中メタンスルホン酸で処理して (b)  $N-[2-[3-(3-\text{ジメチルアミノプロポキシ})\text{フェニル}]-4-\text{メチル}-5-\text{チアゾリル}]$  カルボニル] グアニジン メタンスルホン酸塩を得た。

#### 実施例 3

グアニジン塩酸塩 1. 25 g をメタノール 6 ml に溶解し、28% ナトリウムメチラート 2. 52 g を加え、10 分間室温で攪拌した。生成した食塩を濾去し、濾液に  $2-[3-(4-\text{ジメチルアミノブトキシ})\text{フェニル}]-4-\text{メチルチアゾール}-5-\text{カルボン酸エチル}$  0. 79 g とメタノール 8 ml を加え、2 時間加熱還流した。混合物を減圧濃縮後、酢酸エチルに溶解し、水で洗浄した。有機層を S-Mg で乾燥後減圧濃縮し、得られる残留物を S-CG で精製することにより、(a)  $N-[2-[3-(4-\text{ジメチルアミノブトキシ})\text{フェニル}]-4-\text{メチル}-5-\text{チアゾリル}]$  カルボニル] グアニジン 0. 69 g を得た。更にこの一部を、メタノール中メタンスルホン酸で処理して (b)  $N-[2-[3-(4-\text{ジメチルアミノブトキシ})\text{フェニル}]-4-\text{メチル}-5-\text{チアリル}]$  カルボニル] グアニジン メタンスルホン酸塩を得た。

#### 実施例 4

グアニジン塩酸塩 2. 54 g を DMF 30 ml に溶解し、60% 水素化ナトリウム 1. 06 g を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液に  $4-\text{メチル}-2-[3-(1-\text{メチル}-3-\text{ピペリジルメトキシ})\text{フェニル}]$  チアゾール-5-カルボン酸エチル 995 mg、DMF 2 ml の混合物を加え、80°C で加熱下、2. 5 時間攪拌した。反応液を減圧留去後、残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、S-Na で乾燥し、溶媒を留去した。残渣を S-CG にて精製することにより、(a)  $N-[4-\text{メチル}-2-[3-(1-\text{メチル}-3-\text{ピペリジルメトキシ})\text{フェニル}]-5-\text{チアゾリル}]$  カルボニル] グアニジン 658 mg を黄色油状物として得た。このものをメタンスルホン酸で処理して (b)  $N-$

[ [ 4 - メチル - 2 - [ 3 - ( 1 - メチル - 3 - ピペリジルメトキシ ) フェニル ] - 5 - チアゾリル ] カルボニル ] グアニジン メタンスルホン酸塩を得た。

#### 実施例 5

参考例 3、4、6、7 又は 8 の化合物を用いて実施例 3 と同様に処理して、

(a)  $N - [ [ 2 - [ 3 - ( 5 - \text{ジメチルアミノ} \text{ペ} \text{ンチルオキシ} ) \text{フェニル} ] - 4 - \text{メチル} - 5 - \text{チアゾリル} ] \text{カルボニル} ] \text{グアニジン メタンスルホン酸塩}$ 、(b)  $N - [ [ 4 - \text{メチル} - 2 - [ 3 - ( 1 - \text{メチル} - 4 - \text{ピペリジルメトキシ} ) \text{フェニル} ] - 5 - \text{チアゾリル} ] \text{カルボニル} ] \text{グアニジン メタンスルホン酸塩}$ 、(c)  $N - [ [ 4 - \text{メチル} - 2 - [ 3 - ( 4 - \text{キヌクリジニルメトキシ} ) \text{フェニル} ] - 5 - \text{チアゾリル} ] \text{カルボニル} ] \text{グアニジン 2 メタンスルホン酸塩}$ 、(d)  $N - [ [ 2 - [ 3 - ( 3 - \text{ジメチルアミノ} \text{プロピオ} \text{ンアミド} ) \text{フェニル} ] - 4 - \text{メチル} - 5 - \text{チアゾリル} ] \text{カルボニル} ] \text{グアニジン メタンスルホン酸塩}$  及び (e)  $N - [ [ 4 - \text{メチル} - 2 - [ 3 - ( 1 - \text{メチル} \text{ピペリジン} - 4 - \text{カルボキシアミド} ) \text{フェニル} ] - 5 - \text{チアゾリル} ] \text{カルボニル} ] \text{グアニジン メタンスルホン酸塩}$  をそれぞれ得た。

#### 実施例 6

2 - ( 3 - シアノメトキシフェニル ) - 4 - メチルチアゾール - 5 - カルボン酸エチル 400 mg、アジ化ナトリウム 95 mg、塩化アンモニウム 78 mg、DMF 5 ml の混合物を、90°C で加熱下、終夜攪拌した。別個に、グアニジン塩酸塩 1.26 g を DMF 15 ml に溶解し、水素化ナトリウム 528 mg を加え、室温にて 1 時間攪拌した。このものに上記反応液を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を減圧留去後、酢酸エチル、水を加え、析出した固体を濾取し、酢酸エチル及び水にてよく洗浄し、減圧乾燥をすることにより、 $N - [ [ 4 - \text{メチル} - 2 - [ 3 - ( 1 \text{H} - \text{テトラゾール} - 5 - \text{イルメトキシ} ) \text{フェニル} ] - 5 - \text{チアゾリル} ] \text{カルボニル} ] \text{グアニジン} 344 \text{ mg}$  を無色固体として得た。

#### 実施例 7

イミダゾール49mgをDMF3mlに溶解し、60%水素化ナトリウム28mgを加え、室温にて30分攪拌した。反応液に2-[3-(2-ブロモエトキシ)フェニル]-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸エチル240mgを加え、70°Cで加熱下、3時間攪拌した。グアニジン塩酸塩621mgをDMF3mlに溶解し、水素化ナトリウム260mgを添加後、1時間室温攪拌した溶液を、上記反応液に加え、80°Cで加熱下、3時間攪拌した。反応液を減圧留去後、残渣に水を加え酢酸エチルにて抽出し、有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄後、S-Naで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をSCGにて精製することにより、N-[2-[3-[2-(1H-イミダゾール-1-イル)エトキシ]フェニル]-4-メチル-5-チアゾリル]カルボニル]グアニジン160mgを無色非結晶性固体として得た。

#### 実施例8

*N*-[[2-[3-[1-(*t*er*t*-ブロトキシカルボニル)-4-ピペリジルメトキシ]フェニル]-4-メチル-5-チアゾリル]カルボニル]グアニジン1.10gをジオキサン30mlに溶解し、4N-塩化水素-ジオキサン溶液を6ml加え、室温にて6時間攪拌した。反応液を減圧留去後、酢酸エチル及びS01Bを加え、析出した固体を濾取し、減圧乾燥した。このものをメタノールに溶解しメタンスルホン酸で処理することにより、*N*-[[4-メチル-2-[3-(4-ピペリジルメトキシ)フェニル]-5-チアゾリル]カルボニル]グアニジン 1.25メタンスルホン酸塩を309mgを無色結晶として得た。

#### 実施例9

*N*-[[2-[3-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノブロトキシ)フェニル]-4-メチル-5-チアゾリル]カルボニル]グアニジン330mgをアセトニトリル5mlに溶解した後、氷冷下、トリメチルヨードシラン1mlを加え、室温で20分間攪拌した。反応液を酢酸エチル100mlで希釈した後、飽和重曹水100mlで洗浄した後、有機層をS-Mgで乾燥した。減圧下に溶媒を留去した後、残渣をSCGに付し、クロロホルム-メタノ-

ル-飽和アンモニア水（190:10:1）溶出部より無色油状の（a）*N*-[[2-[3-[4-(4-アミノブトキシ)フェニル]-4-メチル-5-チアゾリル]カルボニル]グアニジン210mgを得た。

#### 実施例10

*N*-[[2-[3-[4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ブトキシ]フェニル]-4-メチル-5-チアゾリル]カルボニル]グアニジン150mgを酢酸：THF：水=2:1:1の混合溶液5mlに溶解し、室温で1時間攪拌した。減圧下に溶媒を留去した後、残渣を酢酸エチル100mlに溶解し、飽和重曹水100mlで溶解後、有機層をS-Mgで乾燥した。減圧下に溶媒を留去した後、残渣をSCGに付し、クロロホルム-メタノール-飽和アンモニア水（190:10:1）溶出部より無色油状の*N*-[[2-[3-(4-ヒドロキシブトキシ)フェニル]-4-メチル-5-チアゾリル]カルボニル]グアニジン90mgを得た。

#### 実施例11

2-[3-(1-メチル-4-ピペリジルメトキシ)フェニル]-4-トリフルオロメチルチアゾール-5-カルボン酸エチル335mgをエタノール5mlに溶解し、1N-NaOH水溶液を加え、60℃で加熱下、2.5時間攪拌した。反応液を室温まで放冷し、1N塩酸にて中和後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に塩化チオニル1ml、DMF1滴を加え、70℃で加熱下、2.5時間攪拌した。反応液を減圧留去後、トルエン共沸を行い粗製の酸クロライドを得た。別個に、グアニジン塩酸塩745mgをDMF10mlに溶解し、水素化ナトリウム312mgを加え、室温にて1時間攪拌した。このものに上記粗製の酸クロライドとDMF6mlの混合物を加え、室温にて75分攪拌した。反応液を減圧留去後、残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、S-Naで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をSCGにて精製することにより、*N*-[[2-[3-(1-メチル-4-ピペリジルメトキシ)フェニル]-4-トリフルオロメチル-5-チアゾリル]カルボニル]グアニジン100mgを無色固

体として得た。

### 実施例 1 2

2 - [3 - (3 -ジメチルアミノプロポキシ)フェニル] - 4 - トリフルオロメチルチアゾール - 5 - カルボン酸 265 mg を THF 12 ml に溶解し、CDI 196 mg を加え、加熱還流下 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物を DMF 12 ml に溶解した。グアニジン塩酸塩 690 mg から実施例 1 と同様の手法により調整したグアニジンの DMF 溶液を氷冷下加え、1 時間攪拌した。減圧下に溶媒を留去した後、氷冷下、残留物に蒸留水 30 ml を加え、酢酸エチル 30 ml で 3 回抽出後、S-Mg で乾燥した。減圧下に溶媒を留去した後、残留物を SCG に付し、クロロホルム - メタノール - 鮑和アンモニア水 (90 : 10 : 1) 溶出部より、無色結晶の (a) *N* - [[2 - [3 - (3 -ジメチルアミノプロポキシ)フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - 5 - チアゾリル]カルボニル] グアニジン 265 mg を得た。これをメタンスルホン酸で処理して (b) *N* - [[2 - [3 - (3 -ジメチルアミノプロポキシ)フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - 5 - チアゾリル]カルボニル] グアニジン 2 メタンスルホン酸塩を得た。

### 実施例 1 3

3 - *t e r t* - プトキシカルボニルアミノ - 1 - フェニル - 1 *H* - ピラゾール - 4 - カルボン酸 200 mg を使用し実施例 1 と同様に処理し、更に、酢酸エチル中過剰量の 4 N - 塩化水素 - 酢酸エチル溶液を加え、析出する固体 154 mg を濾取した。この固体 74 mg をメタノール - クロロホルム (1 : 19, v/v) の混合溶媒に加え、1 N - NaOH 水溶液と飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を S-Mg で乾燥し減圧濃縮することにより、15 mg の *N* - [(3 - アミノ - 1 - フェニル - 1 *H* - ピラゾール - 4 - イル)カルボニル] グアニジンを得た。

表 5 ~ 9 に示す実施例 1 4 ~ 45、49 ~ 65、67 ~ 82 及び 85 ~ 91 の化合物は、実施例 1、3 又は 4 と同様にして、実施例 46 ~ 48、66、

8 3 及び 8 4 の化合物は、実施例 1 1 又は 1 2 と同様にして製造した。なお、所望により、反応後、メタンスルホン酸若しくは 4 N-塩化水素-酢酸エチル溶液で処理して生成物を塩として得た。

また、表 1 0 ~ 1 7 には本発明に含まれる他の化合物を具体的に示した。これらの化合物は前記実施例若しくは製造法に記載の方法と同様にして、又はそれらに当業者に自明の若干の変法を適用して、容易に製造することができる。

参考例化合物の物理化学的性状を表 1 に、構造と物理化学的性状を表 2 ~ 4 に、また、実施例化合物の構造並びに物理化学的性状を表 5 ~ 9 に示す。なお、表中の記号は以下の意味を有する。

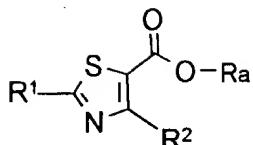
Ex : 実施例番号、Rf : 参考例番号、DAT : 物理化学的性状、Sal : 塩、  
m/z : 質量分析値 (m/z) 、mp. : 融点、ME :  $\text{CH}_2$  、ET :  $(\text{CH}_2)_2$  、PR :  $(\text{CH}_2)_3$  、  
BU :  $(\text{CH}_2)_4$  、PE :  $(\text{CH}_2)_5$  、Pipe : ピペリジル、Ph : フェニル、Quin : キヌクリジニル、  
Th : チエニル、BnMeN : ベンジルメチルアミノ、Bute : ブテニル、Pyrro : ピロリジニル、  
Boc : tert-ブトキカルボニル、ZHN : ベンジルオキシカルボニルアミノ、  
Py : ピリジル、Im : 1 H-イミダゾリル、Morph : モルホリノ、Tz : 1 H-テトラゾリル、  
Thi : チアゾリル、Cyp : シクロプロピル、Fu : フリル、iPr : イソプロピル、  
Pino : ピペリジノ、Pipera : ピペラジニル、Com : 化合物番号、  
SRf : 製造方法 (同様の処理により製造した前出の参考例の番号を示す) 、  
NMR : 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-D<sub>6</sub>, TMS 内部標準)  $\delta$  : 、  
NMR-1 : 核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)  $\delta$  : 、  
TBDMSO : tert-ブチルジメチルシリルオキシ、及び Sul : メタンスルホン酸塩。

表 1

Rf	DAT
1-a)	NMR-1 : 1.39(3H,t), 1.98(2H,m), 2.27(6H,s), 2.47(2H,t), 2.78(3H,s), 4.10(2H,t), 4.36(2H,q), 7.01(1H,dd), 7.33(1H,t), 7.49-7.54(2H,m)
1-b)	m/z : 321[FAB, (M+H) <sup>+</sup> ]
2-a)	m/z: 263 [EI, M <sup>+</sup> ] NMR-1 : 1.39 (3H, t), 2.77 (3H, s), 4.36 (2H, q), 5.92 (2H, s), 6.85-7.57 (4H, m)
2-b)	m/z: 363 [FAB, (M+H) <sup>+</sup> ] NMR-1 : 1.39 (3H, t), 1.62-1.89 (4H, m), 2.25 (6H, s), 2.36 (2H, t), 2.78 (3H, s), 4.06 (2H, t), 4.36 (2H, q), 7.00 (1H, m), 7.33 (1H, t), 7.49-7.53 (2H, m)
3	m/z: 377 [FAB, (M+H) <sup>+</sup> ] NMR-1 : 1.39 (3H, t), 1.47-1.62 (4H, m), 1.84 (2H, m), 2.27 (6H, s), 2.34 (2H, t), 2.78 (3H, s), 4.04 (2H, t), 4.35 (2H, q), 6.97-7.10 (1H, m), 7.33 (1H, t), 7.49-7.52 (2H, m)
4	m/z: 375 [FAB, (M+H) <sup>+</sup> ] NMR-1 : 1.37 - 1.53 (2H, m), 1.39 (3H, t), 1.74 - 2.10 (5H, m), 2.30 (3H, s), 2.78 (3H, s), 2.85 - 2.97 (2H, m), 3.88 (2H, d), 4.35(2H, q), 6.94 - 7.04 (1H, m), 7.33 (1H, t), 7.45 - 7.57 (2H, m).
5	m/z: 461 [FAB, (M+H) <sup>+</sup> ] NMR-1 : 1.15 - 1.57 (4H, m), 1.39 (3H, t), 1.47 (9H, s), 1.76 - 2.10 (3H, m), 2.74 - 2.82 (1H, m), 2.78 (3H, s), 3.88 (2H, d), 4.08 - 4.27 (1H, m), 4.36 (2H, q), 6.94 - 7.03 (1H, m), 7.34 (1H, t), 7.46 - 7.56 (2H, m).
6	m/z: 387 [FAB, (M+H) <sup>+</sup> ] NMR-1 : 1.39 (3H, t), 1.52 - 1.63 (6H, m), 2.78 (3H, s), 2.92 - 3.01 (6H, m), 3.68 (2H, s), 4.36 (2H, q), 6.94 - 7.04 (1H, m), 7.33 (1H, t), 7.46 - 7.55 (2H, m).
7-a)	NMR-1 : 1.39 (3H, t), 2.77 (3H, s), 3.80 (2H, brs), 4.35 (2H, q), 6.73 - 6.82 (1H, m), 7.17 - 7.36 (3H, m).
7-b)	m/z: 362 [FAB, (M+H) <sup>+</sup> ] NMR-1 : 1.39 (3H, t), 2.40 (6H, s), 2.53 (2H, dd), 2.66 (2H, dd), 2.78 (3H, s), 4.35 (2H, q), 7.38 (1H, t), 7.62 - 7.76 (2H, m), 8.06 (1H, t), 11.08 (1H, brs).
8	m/z: 388 [FAB, (M+H) <sup>+</sup> ] NMR-1 : 1.39 (3H, t), 1.66 - 2.17 (6H, m), 2.20 - 2.37 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.77 (3H, s), 2.90 - 3.07 (2H, m), 4.35 (2H, q), 7.36 (1H, brs), 7.40 (1H, t), 7.63 - 7.78 (2H, m), 8.09 - 8.14 (1H, m).
9	m/z: 318 [FAB, (M+H) <sup>+</sup> ] NMR : 1.32 (3H, t), 4.37 (2H, q), 7.00 (1H, m), 7.37 (1H, t), 7.43-7.49 (2H, m), 9.96 (1H, s)
10	m/z: 403[FAB, (M+H) <sup>+</sup> ] NMR : 1.39(3H,t), 2.09-2.24(2H,m), 2.31(6H,s), 2.55-2.72(2H,m), 4.21-4.47(4H,m), 6.97-7.15(2H,m), 7.32-7.42(1H,m), 8.38-8.49(1H,m)
11	NMR : 2.09-2.18(2H,m), 2.83(6H,s), 3.26-3.34(2H,m), 4.19(2H,t), 7.01-7.12(1H,m), 7.43-7.50(3H,m)
12-a)	NMR-1 : 2.26(6H,s), 3.42(2H,s), 6.88-7.06(2H,m), 7.14-7.53(6H,m)
12-b)	m/z : 369[FAB, (M+H) <sup>+</sup> ]

<b>13-a)</b>	NMR : 2.46(3H,s), 2.65(3H,s), 7.35-7.48(3H,m), 7.91-8.01(1H,m)
<b>13-b)</b>	NMR : 2.44(3H,s), 2.50(3H,s), 7.26-7.39(3H,m), 7.42-7.57(2H,m)
<b>14</b>	NMR : 1.31 (3H, t), 1.46 - 1.66 (2H, m), 1.85 - 2.17 (3H, m), 2.70 (3H, s), 2.81 - 3.00 (2H, m), 3.20 - 3.37 (2H, m), 3.96 (2H, d), 4.31 (2H, q), 7.13 (1H, d), 7.44 (1H, t), 7.50 (1H, s), 7.57 (1H, d), 8.82 (1H, brs), 9.16 (1H, brs).
<b>15</b>	NMR : 1.40 (3H,t), 1.55 - 1.74 (4H, m), 2.75 (3H, s), 2.80 - 2.89 (2H, m), 3.78 - 3.86 (2H, m), 4.23 (2H, q), 5.17 (2H, s), 7.35(5H, s), 7.43 - 7.54 (3H, m), 7.65 - 7.73 (1H,m), 9.12 (1H, s).
<b>16-a)</b>	NMR-1 : 1.57 - 1.71 (2H, m), 2.20 - 2.35 (4H, m), 2.22 (6H, s), 5.79 (1H, dt), 6.39 (1H, d), 7.38 - 7.62 (4H, m).
<b>16-b)</b>	NMR-1 : 1.29 - 1.41 (2H, m), 1.42 - 1.56 (2H, m), 1.57 - 1.71 (2H, m), 2.21 (6H, s), 2.21 - 2.27 (2H, m), 2.65 (2H, t), 7.33 - 7.51 (4H, m).
<b>16-c)</b>	NMR-1 : 1.37 - 1.52 (2H, m), 1.41 (3H, t), 1.68 - 1.84 (2H, m), 1.85 - 2.20 (2H, m), 2.72 (2H, t), 2.76 - 2.84 (6H, d), 2.87 (3H, s), 2.94 - 3.10 (2H, m), 4.38 (2H, q), 7.28 - 7.44 (2H, m), 7.77 (1H, d), 8.03 (1H, s).
<b>17-a)</b>	NMR-1 : 2.22 (6H, s), 2.36 - 2.52 (4H, m), 5.81 (1H, dt), 6.45 (1H, d), 7.39 - 7.59 (4H, m).
<b>17-b)</b>	NMR-1 : 2.27 (6H, s), 2.37 - 2.51 (4H, m), 6.24 - 6.36 (1H, m), 6.42 (1H, d), 7.38 (1H, t), 7.47 (1H, dt), 7.55 (1H, dt), 7.61 (1H, t).
<b>17-c)</b>	NMR-1 : 1.46 - 1.73 (4H, m), 2.29 (6H, s), 2.38 (2H, t), 2.64 (2H, t), 7.04 - 7.26 (4H, m).
<b>17-d)</b>	NMR-1 : 1.40 (3H, t), 2.78 (3H, s), 2.75-3.01(8H, m), 3.05 - 3.22 (2H, m), 4.36 (2H, q), 5.64 - 5.82 (1H, m), 6.69 (1H, d), 7.37 (1H, d), 7.47 (1H, t), 7.82 (1H, d), 7.86 (1H, s).
<b>17-e)</b>	NMR-1 : 1.40 (3H, t), 2.79 (3H, s), 2.80 - 2.95 (8H, m), 3.08 - 3.23 (2H, m), 4.36 (2H, q), 6.16 - 6.32 (1H, m), 6.61 (1H, d), 7.35 - 7.51 (2H, m), 7.81 (1H, d), 7.95 (1H, s).
<b>17-f)</b>	NMR-1 : 1.19 - 1.36 (2H, m), 1.39 (3H, t), 1.62 - 1.89 (4H, m), 2.61 (6H, brs), 2.66 - 2.83 (2H, m), 2.78 (3H, s), 4.36 (2H, q), 7.25 - 7.32 (1H, m), 7.37 (1H, t), 7.72 - 7.84 (2H, m).
<b>18-a)</b>	NMR : 1.44 (3H, t), 2.55 (3H, s), 4.40 (2H, q), 5.39 (2H, s), 7.10-7.16 (1H, m), 7.33-7.49 (6H, m), 7.53-7.60 (2H, m)
<b>18-b)</b>	NMR-1 : 1.45 (3H, t), 2.52 (3H, s), 4.42 (2H, q), 6.25 (1H, br), 6.95 - 6.99 (1H, m), 7.26 - 7.35 (1H, m), 7.59 - 7.60 (1H, m), 7.64 - 7.67 (1H, m)
<b>19</b>	NMR-1 : 1.38 (3H, t), 1.92 - 2.05 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.47 (2H, t), 2.55 (3H, s), 4.08 (2H, t), 4.32 (2H, q), 6.81 - 6.89 (1H, m), 7.17 - 7.38 (3H, m), 8.32 (1H, s).
<b>20-a)</b>	NMR-1 : 1.45 (3H, t), 2.61 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.46 (2H, q), 6.89-6.96 (1H, m), 7.37 (1H, t), 7.65 (1H,t), 7.67-7.72 (1H, m)
<b>20-b)</b>	NMR-1 : 1.44 (3H, t), 2.61 (3H, s), 4.46 (2H, q), 6.82-6.89 (1H, m), 7.34 (1H, t), 7.61 (1H, t), 7.65-7.71 (1H, m)
<b>21-a)</b>	NMR-1 : 1.44 (3H, t), 2.60 (3H, s), 4.46 (2H, q), 6.65-6.70 (1H, m), 7.24 (1H, t), 7.43 (1H,t), 7.44-7.49 (1H, m)
<b>21-b)</b>	NMR-1 : 1.44 (3H, t), 2.61 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.49 (2H, t), 3.80 (2H, t), 4.45 (2H, q), 6.67- 6.73 (1H, m), 7.26-7.34 (1H, m), 7.39 (1H,t), 7.41-7.47 (1H, m)

表 2

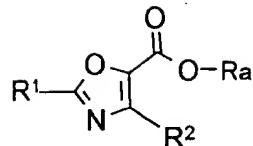


Rf	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ra	DAT	SRf
23	3-[(Me <sub>2</sub> N-ET-O)-Ph]	Me	H	m/z : 307[FAB, (M+H) <sup>+</sup> ]	1-b)
24	4-[(Me <sub>2</sub> N-PR-O)-Ph]	Me	H	m/z: 321 [FAB, (M+H) <sup>+</sup> ]	1
25	3-[(Me <sub>2</sub> N-PR-O)-Ph]	Et	Me	NMR-1 : 1.35 (3H, t), 2.31 - 2.46 (2H, m), 2.77 (6H, s), 3.07 - 3.23 (2H, m), 3.20 (2H, q), 3.90 (3H, s), 4.17 (2H, t), 6.94 - 7.02 (1H, m), 7.36 (1H, t), 7.50 - 7.58 (2H, m).	1
26	3-(BnMeN-BU-O)-Ph	Me	Et	NMR-1 : 1.39 (3H, t), 1.65-1.90 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.44 (2H, t), 2.78 (3H, s), 3.50 (2H, s), 4.03 (2H, t), 4.35 (2H, q), 6.95-7.01 (1H, m), 7.21-7.52 (8H, m)	2-b)
27	3-[(E)-(Me) <sub>2</sub> N-(2-Bute)-O]-Ph	Me	Et	NMR-1 : 1.39 (3H, t), 2.24 (6H, s), 2.78 (3H, s), 2.98 (2H, d), 4.36 (2H, q), 4.61 (2H, d), 5.83-5.96 (2H, m), 7.00-7.04 (1H, m), 7.34 (1H, t), 7.50-7.55 (2H, m)	2-b)
28	3-(H <sub>2</sub> N-BU-O)-Ph	Me	Et	NMR-1 : 1.39 (3H, t), 1.55-1.73 (4H, m), 27.2 (3H, s), 2.89-2.94 (2H, m), 3.90-3.98 (2H, m), 4.29 (2H, q), 7.40-7.52 (3H, m), 7.66-7.73 (1H, m)	2-b)
29	3-(CN-ME-O)-Ph	Me	Et	NMR-1 : 1.40 (3H, t), 2.79 (3H, s), 4.36 (2H, q), 4.86 (2H, s), 7.06 - 7.14 (1H, m), 7.43 (1H, t), 7.60 - 7.69 (2H, m)	2-b)
30	4-[(Me) <sub>2</sub> N-PR-O]-2-F-Ph	Me	Et	NMR-1 : 1.39 (3H, t), 1.98 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.45 (2H, t), 2.78 (3H, s), 4.07 (2H, t), 4.35 (2H, q), 6.71-6.83 (2H, m), 8.21 (1H, t)	2
31	3-[(1-Me-3-Pipe)-ME-O]-Ph	Me	Et	NMR-1 : 1.08-1.31 (1H, m), 1.39 (3H, t), 1.60 - 2.27 (6H, m), 2.30 (3H, s), 2.71 - 2.86 (1H, m), 2.78 (3H, s), 2.93 - 3.05 (1H, m), 3.83 - 3.98 (2H, m), 4.35 (2H, q), 6.96 - 7.04 (1H, m), 7.28 - 7.72 (3H, m)	4
32	3-[(1-Me-4-Pipe)-O]-Ph	Me	Et	NMR-1 : 1.39 (3H, t), 1.76 - 2.14 (4H, m), 2.31 - 2.40 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.64 - 2.76 (2H, m), 2.78 (3H, s), 4.35 (2H, q), 4.38 - 4.50 (1H, m), 6.97 - 7.05 (1H, m), 7.34 (1H, t), 7.46 - 7.57 (2H, m)	4
33	3-[(1-Me-2-Pyru)-ET-O]-Ph	Me	Et	NMR-1 : 1.39 (3H, t), 1.51 - 2.35 (8H, m), 2.37 (3H, s), 2.78 (3H, s), 3.04 - 3.16 (1H, m), 4.02 - 4.19 (2H, m), 4.35 (2H, q), 6.96 - 7.04 (1H, m), 7.34 (1H, t), 7.47 - 7.56 (2H, m)	4

34	3-[(4-Py)-ME-O]-Ph-	Me	Et	NMR-1 : 1.39 (3H, t), 2.79 (3H, s), 4.36 (2H, q), 5.17 (2H, s), 7.03 - 7.11 (1H, m), 7.38 (2H, d), 7.42 - 7.72 (3H, m), 8.64 (2H, d).	4
35	3-[(1-Me-4-Pipe)-ET-O]-Ph-	Me	Et	NMR-1 : 1.30 - 2.01 (9H, m), 1.39 (3H, t), 2.27 (3H, s), 2.78 (3H, s), 2.80 - 2.91 (2H, m), 4.08 (2H, t), 4.35 (2H, q), 6.95 - 7.03 (1H, m), 7.33 (1H, t), 7.46 - 7.54 (2H, m).	4
36	3-[(1-Me-2-Pipe)-ET-O]-Ph-	Me	Et	NMR-1 : 1.20 - 2.27 (10H, m), 1.39 (3H, t), 2.32 (3H, s), 2.78 (3H, s), 2.79 - 2.92 (1H, m), 4.05 - 4.17 (2H, m), 4.35 (2H, q), 6.96 - 7.05 (1H, m), 7.33 (1H, t), 7.46 - 7.56 (2H, m).	4
37	3-[(2-Py)-ET-O]-Ph-	Me	Et	NMR-1 : 1.39 (3H, t), 2.77 (3H, s), 3.29 (2H, t), 4.35 (2H, q), 4.45 (2H, t), 7.00 (1H, m), 7.16 (1H, m), 7.26-7.35 (2H, m), 7.48-7.54 (2H, m), 7.63 (1H, m), 8.55-8.59 (1H, m)	4
38	3-(Br-ET-O)-Ph-	Me	Et	NMR-1 : 1.39 (3H, t), 2.78 (3H, s), 3.67 (2H, t), 4.36 (2H, q), 4.38 (2H, t), 6.99 - 7.07 (1H, m), 7.36 (1H, t), 7.51 - 7.59 (2H, m).	4
39	3-(TBDMSO-BU-O)-Ph-	Me	Et	NMR : 0.01 (3H, s), 0.04 (3H, s), 0.83-0.85 (9H, m), 1.30 (3H, t), 1.76-1.84 (4H, m), 2.71 (3H, s), 3.51 (2H, t), 4.00 (2H, t), 4.29 (2H, q), 6.92-6.95 (1H, m), 7.27 (1H, t), 7.43-7.46 (2H, m)	2-b)
40	3-[(Me) <sub>2</sub> N-ET-SO <sub>2</sub> HN]-Ph-	Me	Et	NMR-1 : 1.39 (3H, t), 2.32 (6H, s), 2.77 (3H, s), 2.88 (2H, t), 3.20 (2H, t), 4.36 (2H, q), 7.34 - 7.46 (2H, m), 7.67 - 7.81 (2H, m).	7-b)
41	3-[(1-Me-4-Pipe)-ME-O]-Ph-	CF <sub>3</sub>	Et	NMR-1 : 1.40 - 1.57 (2H, m), 1.41 (3H, t), 1.69 - 2.14 (5H, m), 2.32 (3H, s), 2.89 - 3.00 (2H, m), 3.88 (2H, d), 4.41 (2H, q), 7.00 - 7.08 (1H, m), 7.30 - 7.56 (3H, m).	4
42	3-[(1-Me-4-Pipe)-O]-Ph-	CF <sub>3</sub>	Et	NMR-1 : 1.41 (3H, t), 1.79 - 1.96 (2H, m), 1.97 - 2.12 (2H, m), 2.28 - 2.44 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.63 - 2.78 (2H, m), 4.35 - 4.50 (3H, m), 7.01 - 7.10 (1H, m), 7.37 (1H, t), 7.47 - 7.57 (2H, m).	4
43	3-[(Me) <sub>2</sub> N-ET-O]-Ph-	CF <sub>3</sub>	Et	NMR-1 : 1.41 (3H, t), 2.36 (6H, s), 2.77 (2H, t), 4.15 (2H, t), 4.42 (2H, q), 7.09 (1H, m), 7.37 (1H, t), 7.51-7.58 (2H, m)	2-b)
44	3-[(Me) <sub>2</sub> N-BU-O]-Ph-	CF <sub>3</sub>	Et	NMR : 1.37 (3H, t), 1.90 - 2.21 (4H, m), 2.33 (6H, s), 2.52-2.71 (2H, m), 4.22-4.47 (4H, m), 7.01 - 7.13 (2H, m), 7.31-7.40 (1H, m), 8.39 - 8.49 (1H, m),	2-b)
45	3-[(Me) <sub>2</sub> N-BU-O]-Ph-	CF <sub>3</sub>	H	NMR : 1.98-2.22 (4H, m), 2.88 (6H, s), 3.19 - 3.27 (2H, m), 4.12 (2H, t), 7.00 - 7.09 (1H, m), 7.43 - 7.53 (3H, m)	11
59	3-[(1-Me-2-Pyro)-ET-O]-Ph-	CF <sub>3</sub>	Et	NMR-1 : 1.20 - 2.45 (8H, m), 1.41 (3H, t), 2.37 (3H, s), 3.05 - 3.17 (1H, m), 4.02 - 4.21 (2H, m), 4.42 (2H, q), 7.01 - 7.11 (1H, m), 7.37 (1H, t), 7.50 - 7.55 (2H, m).	4

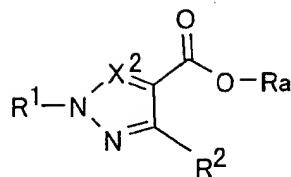
60	3-[(1-Me-3-Pipe)-ME-O]Ph-	CF <sub>3</sub>	Et	NMR-1 : 1.05 - 1.33 (1H, m), 1.41 (3H, t), 1.53 - 2.27 (6H, m), 2.30 (3H, s), 2.69 - 2.83 (1H, m), 2.90 - 3.03 (1H, m), 3.83 - 3.98 (2H, m), 4.42 (2H, q), 7.00 - 7.10 (1H, m), 7.36 (1H, t), 7.48 - 7.58 (2H, m).	4
61	3-[(Me) <sub>2</sub> N-ET-O-ET-O]Ph-	Me	Et	NMR-1 : 1.39 (3H, t), 2.29 (6H, s), 2.56 (2H, t), 2.78 (3H, s), 3.63 - 3.73 (2H, m), 3.85 (2H, t), 4.11 - 4.25 (2H, m), 4.35 (2H, q), 6.98 - 7.07 (1H, m), 7.39 (1H, t), 7.48 - 7.57 (2H, m).	4
62	5-NH <sub>2</sub> -2-Me-Ph-	Me	Et	NMR-1 : 1.39 (3H, t), 2.48 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.66 (2H, brs), 4.36 (2H, q), 6.70 (1H, dd), 7.08 (1H, d), 7.18 (1H, d).	7-a)
63	2-Me-5-[(Me)N-ET-CO-HN]Ph-	Me	Et	NMR-1 : 1.39 (3H, t), 2.37 (6H, s), 2.46 - 2.53 (2H, m), 2.53 (3H, s), 2.61 - 2.68 (2H, m), 2.79 (3H, s), 4.36 (2H, q), 7.23 (1H, d), 7.61 (1H, dd), 7.83 (1H, d), 10.94 (1H, s).	7-b)
64	2-Me-5-[(Me)N-PR-CO-HN]Ph-	Me	Et	NMR-1 : 1.39 (3H, t), 1.80 - 1.93 (2H, m), 2.32 (6H, s), 2.41 - 2.57 (4H, m), 2.55 (3H, s), 2.78 (3H, s), 4.36 (2H, q), 7.23 (1H, d), 7.64 (1H, dd), 7.91 (1H, d), 10.06 (1H, s).	7-b)
65	3-NH <sub>2</sub> -2-Me-Ph-	Me	Et	NMR-1 : 1.39 (3H, t), 2.32 (3H, s), 2.80 (3H, s), 3.77 (2H, brs), 4.36 (2H, q), 6.79 (1H, dd), 7.00 (1H, dd), 7.08 (1H, t).	7-a)
66	2-Me-3-[(Me)N-ET-CO-HN]Ph-	Me	Et	NMR-1 : 1.39 (3H, t), 2.37 (6H, s), 2.40 (3H, s), 2.54 - 2.63 (2H, m), 2.65 - 2.74 (2H, m), 2.80 (3H, s), 4.36 (2H, q), 7.23 - 7.35 (2H, m), 8.22 (1H, d), 11.06 (1H, s).	7-b)
67	2-Me-3-[(Me)N-PR-CO-HN]Ph-	Me	Et	NMR-1 : 1.39 (3H, t), 1.84 - 1.99 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.42 (3H, s), 2.38 - 2.49 (2H, m), 2.50 - 2.59 (2H, m), 2.80 (3H, s), 4.37 (2H, q), 7.28 (1H, t), 7.42 (1H, d), 7.84 (1H, d), 8.83 (1H, s).	7-b)
68	3-[(Me) <sub>2</sub> N-ET-O]Ph-	Me	Et	NMR-1 : 1.39(3H,t), 2.36(6H,s), 2.76(2H,t), 2.78(3H,s), 4.15(2H,t), 4.36(2H,q), 6.96-7.60(4H,t)	1-a)

表 3



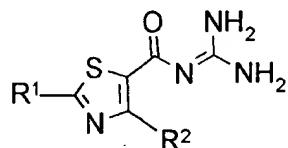
Rf	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sub>a</sub>	DAT	SRf
46	3-[(Me) <sub>2</sub> N-PR-O]Ph-	Me	Et	NMR-1 : 1.41 (3H, t), 2.03-2.16 (2H, m), 2.50 (6H, s), 2.52 (3H, s), 3.54 (2H, t), 4.26 (2H, t), 4.41 (2H, q), 7.06-7.10 (1H, m), 7.41-7.47 (1H, m), 7.60-7.64 (1H, m), 7.78-7.82 (1H, m)	2-b)
47	3-[(Me) <sub>2</sub> N-BU-O]Ph-	Me	Et	NMR-1 : 1.39 (3H, t), 1.91-2.16 (4H, m), 2.54 (6H, s), 2.60 (3H, s), 3.63 (2H, t), 4.31 (2H, t), 4.44 (2H, q), 7.10-7.15 (1H, m), 7.37-7.43 (1H, m), 7.68-7.70 (1H, m), 7.73-7.75 (1H, m)	2-b)
48	3-[(Et) <sub>2</sub> N-BU-O]Ph-	Me	Et	NMR-1 : 1.12-1.18 (6H, m), 1.42 (3H, t), 1.89-2.13 (4H, m), 2.53-2.60 (4H, m), 2.63 (3H, s), 3.69 (2H, t), 4.26 (2H, t), 4.45 (2H, q), 7.06-7.11 (1H, m), 7.32- 7.40 (1H, m), 7.66-7.70 (1H, m), 7.74-7.76 (1H, m)	2-b)
49	3-[(1-Pyrro)-BU-O]Ph-	Me	Et	NMR-1 : 1.28-1.34 (4H, m), 1.44 (3H, t), 1.65-1.72 (2H, m), 1.87-1.97 (2H, m), 2.58 (3H, s), 3.56 (2H, m), 4.17 (2H, m), 4.40 (2H, q), 7.10-7.15 (1H, m), 7.36-7.42 (1H, m), 7.63-7.69 (1H, m), 7.75-7.78 (1H, m)	2-b)
50	3-(Morph-BU-O)Ph-	Me	Et	NMR-1 : 1.45 (3H, t), 1.82-1.89 (4H, m), 3.20-3.24 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.68-3.73 (4H, m), 3.90-3.94 (2H, m), 4.04-4.09 (4H, m), 4.45 (2H, q), 7.01-7.07 (1H, m), 7.30-7.37 (1H, m), 7.66-7.71 (1H, m), 7.75- 7.78 (1H, m)	2-b)
51	3-[(1-Im)-PR-O]Ph-	Me	Et	NMR-1 : 1.43 (3H, t), 2.08-2.19 (2H, m), 2.52 (3H, s), 3.53 (2H, t), 4.18 (2H, t), 4.39 (2H, q), 7.15-7.19 (1H, m), 7.49-7.54 (1H, m), 7.68 (2H, m), 7.77- 7.81 (2H, m), 9.16 (1H, s)	2-b)
52	2-[(Me) <sub>2</sub> N-ET-O]Ph-	Me	Et	NMR-1 : 1.42 (3H, t), 2.37 (6H, s), 2.59 (3H, s), 2.88 (2H, t), 4.21 (2H, t), 4.38 (2H, q), 7.01-7.07 (2H, m), 7.41-7.47 (1H, m), 8.01-8.04 (1H, m)	18, 2-b)
53	2-[(Me) <sub>2</sub> N-PR-O]Ph-	Me	Et	NMR-1 : 1.41 (3H, t), 1.98-2.09 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.55 (3H, s), 2.57-2.59 (2H, m), 4.16 (2H, t), 4.39 (2H, q), 7.00-7.05 (2H, m), 7.40-7.46 (1H, m), 7.99-8.02 (1H, m)	18, 2-b)
54	2-[(Me) <sub>2</sub> N-BU-O]Ph-	Me	Et	NMR-1 : 1.34-1.43 (3H, m), 1.68-1.77 (2H, m), 1.88- 1.99 (2H, m), 2.21 (6H, s), 2.31-2.36 (2H, m), 2.54 (3H, s), 4.12 (2H, t), 4.33-4.43 (2H, m), 6.99-7.05 (2H, m), 7.40-7.46 (1H, m), 7.99-8.03 (1H, m)	18, 2-b)

表 4



R <sup>f</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X <sup>2</sup>	Ra	DAT	SRf
22	3-O <sub>2</sub> N-Ph-	H	CMe	Et	NMR-1 : 1.39 (3H, t), 2.66 (3H, s), 4.35 (2H, q), 7.72 (1H, t), 7.81-7.86 (1H, m), 8.08 (1H, s), 8.29-8.38 (2H, m)	-
55	3-[(1-Me-4-Pipe)ME-O]Ph-	Me	N	Et	NMR-1: 1.20-2.30 (7H, m), 1.45 (3H, t), 2.34 (3H, s), 2.61 (3H, s), 2.88-3.02 (2H, m), 3.86-3.94 (2H, m), 4.46 (2H, q), 6.87-6.97 (1H, m), 7.35 (1H, t), 7.59-7.70 (2H, m)	4
56	3-(Br-ME-CO-HN)Ph-	Me	N	Et	NMR : 1.35 (3H, t), 2.55 (3H, s), 4.08 (2H, s), 4.38 (2H, q), 7.54 (1H, t), 7.60-7.66 (1H, m), 7.72-7.78 (1H, m), 8.43 (1H, t)	7-b)
57	3-(Br-ME-CO-MeN)Ph-	Me	N	Et	NMR-1 : 1.45 (3H, t), 2.63 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.72 (2H, s), 4.47 (2H, q), 7.31-7.36 (1H, m), 7.58 (1H, t), 8.07 (1H, t), 8.13-8.20 (1H, m)	7-b)
58	3-[(1-Tz)-ME-CO-HN]Ph-	Me	N	Et	NMR : 1.34 (3H, t), 2.54 (3H, s), 4.37 (2H, q), 5.54 (2H, s), 7.51-7.64 (2H, m), 7.73-7.79 (1H, m), 8.44 (1H, t), 9.45 (1H, s)	7-b)
69	3-MeO-Ph-	H	CMe	Et	NMR-1 : 1.38 (3H, t), 2.58 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.33 (2H, q), 6.96-7.01 (3H, m), 7.36-7.43 (1H, m), 8.02 (1H, s)	22
70	3-H <sub>2</sub> N-Ph-	H	CMe	Et	NMR-1 : 1.37 (3H, t), 2.56 (3H, s), 4.32 (2H, q), 6.70-6.77 (3H, m), 7.20-7.27 (1H, m), 8.00 (1H, s)	7-a)
71	3-[Br-ME-CO-HN]Ph-	H	CMe	Et	NMR-1 : 1.38 (3H, t), 2.61 (3H, s), 4.04 (2H, s), 4.33 (2H, q), 7.24-7.27 (1H, m), 7.48 (1H, t), 7.55-7.61 (1H, m), 7.74-7.79 (1H, m), 8.04 (1H, s)	7-b)

表 5



Ex.	R <sup>1</sup> -	-R <sup>2</sup>	Sal	DAT
1	2-Th	Me	HCl	m/z: 267 [FAB, (M+H) <sup>+</sup> ] NMR: 2.68 (3H, s), 7.24 (1H, dd), 7.79 (1H, d), 7.88 (1H, d), 8.59 (4H, brs), 11.77 (1H, brs)

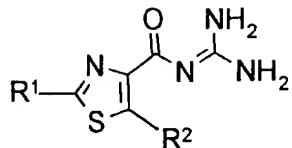
2-b)	3-[(Me) <sub>2</sub> N-PR-O]-Ph	Me	Sul	m/z: 362 [FAB, (M+H) <sup>+</sup> ], 458 [FAB,(M+CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H +H) <sup>+</sup> ] NMR: 2.09-2.18 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.70 (3H, s), 2.84 (6H, s), 3.23-3.29 (2H, m), 4.14 (2H, t), 7.07 (1H, dd), 7.42 (1H, t), 7.46-7.50 (2H, m), 9.40 (1H, brs)
3-b)	3-[(Me) <sub>2</sub> N-BU-O]-Ph	Me	Sul	m/z: 376 [FAB, (M+H) <sup>+</sup> ], 472 [FAB,(M+CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H +H) <sup>+</sup> ] NMR: 1.75-1.85 (4H, brm), 2.36 (3H, s), 2.70 (3H, s), 2.79 (6H, s), 3.10-3.16 (2H, brm), 4.06-4.11 (2H, brm), 7.04-7.09 (1H, m), 7.38-7.49 (3H, m)
4	3-[(1-Me-3-Pipe)-ME-O]-Ph	Me	Sul	m/z: 388 [FAB, (M+H) <sup>+</sup> ] NMR: 1.20-4.14 (11H, m), 2.31 (3H, s), 2.69 (3H, s), 2.82 (3H, s), 7.04-7.10 (1H, m), 7.38-7.50 (3H, m)
5-a)	3-[(Me) <sub>2</sub> N-PE-O]-Ph	Me	Sul	m/z: 390 [FAB, (M+H) <sup>+</sup> ], 486 [FAB,(M+CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H +H) <sup>+</sup> ] NMR: 1.47 (2H, m), 1.65-1.83 (4H, m), 2.36 (3H, s), 2.70 (3H, s), 2.78 (6H, s), 3.04-3.10 (2H, m), 4.07 (2H, t), 7.06 (1H, dd), 7.37-7.48 (3H, m)
5-b)	3-[(1-Me-4-Pipe)-ME-O]-Ph	Me	Sul	mp.: 225-226°C NMR: 1.49-1.56 (2H, m), 1.95-2.05 (3H, m), 2.30 (3H, s), 2.70 (3H, s), 2.77 (3H, s), 2.96-2.99 (2H, m), 3.45-3.50 (2H, m), 3.94-3.99 (2H, m), 7.05-7.08 (1H, m), 7.38-7.49 (3H, m)
5-c)	3-(4-Quin-ME-O)-Ph	Me	2Sul	m/z: 400 [FAB, (M+H) <sup>+</sup> ] NMR: 1.79-1.87 (6H, m), 2.36 (6H, s), 2.70 (3H, s), 3.28-3.37 (6H, m), 3.91 (2H, s), 7.12- 7.19(1H, m), 7.43-7.57 (3H, m)
5-d)	3-[(Me) <sub>2</sub> N-ET-CO-HN]-Ph	Me	Sul	m/z: 375 [FAB, (M+H) <sup>+</sup> ] NMR: 2.32 (3H, s), 2.69 (3H, s), 2.83 (6H, s), 2.86 (2H, t), 3.39 (2H, t), 7.44 (1H, t), 7.57-7.65 (2H, m), 8.37 (1H, s), 10.41 (1H, s)
5-e)	3-[(1-Me-4-Pipe)-CO-HN]-Ph	Me	Sul	m/z: 401 [FAB, (M+H) <sup>+</sup> ] NMR: 1.70-2.14 (4H, m), 2.32 (3H, s), 2.50-2.72 (1H, m), 2.69 (3H, s), 2.80 (3H, s), 2.93-3.07 (2H, m), 3.43-3.57 (2H, m), 7.42 (1H, t), 7.54-7.66 (2H, m), 8.37 (1H, s), 10.26 (1H, s)
6	3-(5-Tz-ME-O)-Ph	Me	-	mp.: 258 - 259°C NMR: 2.70 (3H, s), 5.30 (2H, s), 6.96 (5H, brs), 7.12-7.21 (1H, m), 7.38 (1H, t), 7.45-7.52 (1H, m), 7.53-7.60 (1H, m)
7	3-(1-Im-ET-O)-Ph	Me	-	m/z: 371 [FAB, (M+H) <sup>+</sup> ] NMR: (CD <sub>3</sub> OD) 2.74 (3H, s), 4.33 (2H, t), 4.46 (2H, t), 6.98 (1H, s), 6.99-7.06 (1H, m), 7.25 (1H, s), 7.36 (1H, t), 7.44-7.52 (2H, m), 7.75 (1H, s)
8	3-(4-Pipe-ME-O)-Ph-	Me	1.25 Sul	m/z: 374 [FAB, (M+H) <sup>+</sup> ] NMR: 1.41-1.59 (2H, m), 1.90-1.99 (2H, m), 2.00-2.17 (1H, m), 2.33 (3.75H, s), 2.70 (3H, s), 2.86-3.03 (2H, m), 3.18-3.40 (2H, m), 3.96 (2H, d), 7.03-7.14 (1H, m), 7.39-7.52 (3H, m)

9	3-(H <sub>2</sub> N-BU-O)-Ph	Me	-	m/z: 348 [FAB, (M+H) <sup>+</sup> ] NMR: 1.59-1.76 (4H, m), 2.75 (3H, s), 2.92-2.97 (2H, m), 3.88-3.98 (2H, m), 7.42-7.57 (3H, m), 7.66-7.73 (1H, m)
10	3-(HO-BU-O)-Ph	Me	-	m/z: 349 [FAB, (M+H) <sup>+</sup> ] NMR: 1.78-1.85 (4H, m), 2.75 (3H, s), 3.44 (2H, t), 3.89 (2H, t), 6.98-7.03 (1H, m), 7.28-7.33 (1H, m), 7.42-7.45 (2H, m)
11	3-[(1-Me-4-Pipe)-ME-O]-Ph	CF <sub>3</sub>	-	m/z: 442 [FAB, (M+H) <sup>+</sup> ] NMR: (CD <sub>3</sub> OD) 1.34-1.49 (2H, m), 1.69-2.10 (3H, m), 2.21 (3H, s), 2.78-2.92 (2H, m), 3.19-3.29 (2H, m), 3.84 (2H, d), 6.94-7.01 (1H, m), 7.29 (1H, t), 7.38-7.46 (2H, m)
12- b)	3-[(Me) <sub>2</sub> N-PR-O]-Ph-	CF <sub>3</sub>	2Sul	mp.: 215-216°C NMR: 2.12-2.17 (2H, m), 2.39 (6H, s), 2.84 (6H, s), 3.23-3.30 (2H, m), 4.17 (2H, t), 7.02-7.23 (1H, m), 7.50-7.61 (3H, m), 8.32 (3H, br), 9.38 (1H, br)
14	3-Py	Me	2HCl	NMR: 2.76 (3H, s), 7.83 (1H, dd), 8.60 (1H, m), 8.76 (4H, brs), 8.87 (1H, dd), 9.25 (1H, d)
15	Ph	Me	HCl	mp.: 237-241°C
16	2-Cl-Ph	Me	Sul	mp.: 237-239°C
17	2-MeO-Ph	Me	Sul	NMR: 2.42 (3H, s), 2.71 (3H, s), 4.09 (3H, s), 7.16 (1H, m), 7.33 (1H, d), 7.58 (1H, m), 8.35 (1H, dd)
18	2-Me-Ph	Me	Sul	mp.: 232-233°C
19	3-MeO-Ph	Me	Sul	mp.: 227-229°C
20	3-Me-Ph	Me	Sul	mp.: 242-243°C
21	2-MeSO <sub>2</sub> -Ph	Me	Sul	NMR: 2.34 (3H, s), 2.71 (3H, s), 3.54 (3H, s), 7.75-7.80 (1H, m), 7.85-7.94 (2H, m), 8.15-8.19 (1H, m), 11.23 (1H, brs)
22	3-[(Me) <sub>2</sub> N-ET-O]-Ph	Me	Sul	NMR: 2.35 (3H, s), 2.70 (3H, s), 2.88 (6H, s), 3.54 (2H, t), 4.41 (2H, t), 7.14 (1H, dd), 7.45 (1H, t), 7.50-7.56 (2H, m), 9.61 (1H, brs)
23	3-[4-[(Me) <sub>2</sub> N-ME]-Ph-O]-Ph	Me	2HCl	NMR: 2.69 (3H, s), 2.70 (6H, s), 4.27 (2H, d), 7.18 (2H, d), 7.27 (1H, dd), 7.56-7.78 (5H, m), 10.77 (1H, brs), 11.96 (1H, brs)
24	3-HO-Ph	Me	Sul	mp.: 242-243°C
25	2-Py	Me	Sul	mp.: 246-247°C
26	4-[(Me) <sub>2</sub> N-PR-O]-Ph	Me	Sul	mp.: 164-167°C
27	3-[(Me) <sub>2</sub> N-PR-O]-Ph	Et	Sul	NMR: 1.23 (3H, t), 2.09-2.16 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.83 (6H, s), 3.18 (2H, q), 3.23-3.29 (2H, m), 4.14 (2H, t), 7.05-7.09 (1H, m), 7.39-7.52 (3H, m)
28	3-(BnMeN-BU-O)-Ph	Me	Sul	NMR: 1.75-2.00 (4H, brm), 2.38 (3H, s), 2.70 (3H, s), 2.71 (3H, s), 3.00-3.27 (2H, brm), 4.08 (2H, t), 4.17-4.50 (2H, brm), 7.06 (1H, dd), 7.39-7.54 (3H, m)

29	3-[(E)-(Me) <sub>2</sub> N-(2-Bute)-O]-Ph	Me	Sul	NMR: 2.34 (3H, s), 2.70 (3H, s), 2.73 (6H, s), 3.76 (2H, d), 4.75 (2H, d), 5.86-6.26 (2H, m), 7.07-7.12 (1H, m), 7.39-7.51 (8H, m)
30	4-[(Me) <sub>2</sub> N-PR-O]-2-F-Ph	Me	Sul	mp.: 216-217°C
31	3-(1-Me-4-Pipe-O)-Ph	Me	-	NMR-1: 1.77-1.91 (2H, m), 1.94-2.07 (2H, m), 2.28-2.40 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.64-2.76 (2H, m), 2.82 (3H, s), 4.40-4.48 (1H, m), 6.15 (4H, brs), 6.95-6.99 (1H, m), 7.31 (1H, t), 7.48-7.54 (2H, m)
32	3-[(1-Me-2-Pyrro)-ET-O]-Ph	Me	Sul	NMR: 1.69-3.66 (9H, m), 2.31 (3H, s), 2.70 (3H, s), 2.88 (3H, s), 4.12-4.25 (2H, m), 7.05-7.11 (1H, m), 7.39-7.50 (3H, m)
33	3-[(4-Py)-ME-O]-Ph	Me	1.6Su 1	NMR: 2.33 (4.8H, s), 2.71 (3H, s), 5.45 (2H, s), 7.24-7.31 (1H, m), 7.49-7.66 (3H, m), 7.80 (2H, d), 8.77 (2H, d)
34	3-[(1-Me-4-Pipe)-ET-O]-Ph	Me	Sul	NMR: 1.26-1.47 (2H, m), 1.66-2.00 (5H, m), 2.31 (3H, s), 2.69 (3H, s), 2.75 (3H, s), 2.84-3.00 (2H, m), 3.36-3.47 (2H, m), 4.11 (2H, t), 7.02-7.08 (1H, m), 7.36-7.49 (3H, m)
35	3-[(1-Me-2-Pipe)-ET-O]-Ph	Me	2Sul	NMR: 1.40-3.64 (11H, m), 2.35 (6H, s), 2.71 (3H, s), 2.88 (3H, d), 4.10-4.24 (2H, m), 7.14-7.20 (1H, m), 7.45-7.61 (3H, m)
36	3-[(2-Py)-ET-O]-Ph	Me	Sul	mp.: 182-183°C
37	3-[(1-Boc-4-Pipe)-ME-O]-Ph	Me	-	NMR-1: 1.20-1.39 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.56-1.76 (2H, m), 1.78-1.90 (2H, m), 1.91-2.05 (1H, m), 2.69-2.85 (1H, m), 2.82 (3H, s), 3.88 (2H, d), 4.07-4.24 (1H, m), 6.90-6.99 (1H, m), 7.31 (1H, t), 7.47-7.55 (2H, m)
38	3-(ZHN-BU-O)-Ph	Me	-	NMR: 1.57-1.76 (4H, m), 2.73 (3H, s), 2.83-2.91 (2H, m), 3.81-3.88 (2H, m), 5.19 (2H, s), 7.36 (5H, s), 7.46-7.59 (3H, m), 7.64-7.72 (1H, m), 9.12 (1H, s)
39	3-(TBDMSO-BU-O)-Ph	Me	-	NMR: 0.01 (3H, s), 0.04 (3H, s), 0.82-0.85 (9H, m), 1.73-1.82 (4H, m), 2.69 (3H, s), 3.47 (2H, t), 4.03 (2H, t), 6.96-7.01 (1H, m), 7.29 (1H, t), 7.40-7.45 (2H, m)
40	3-[(Me) <sub>2</sub> N-Pe]-Ph	Me	2Sul	NMR: 1.28-1.38 (2H, m), 1.60-1.70 (4H, m), 2.33 (6H, s), 2.67-2.72 (2H, m), 2.71 (3H, s), 2.76 (6H, d), 3.00-3.07 (2H, m), 7.40-7.51 (2H, m), 7.79 (1H, d), 7.84 (1H, s)
41	3-[(Z)-(Me) <sub>2</sub> N-(1-Bute)]-Ph	Me	2Sul	NMR: 2.33 (6H, s), 2.63-2.75 (2H, m), 2.71 (3H, s), 2.79 (6H, d), 3.18-3.25 (2H, m), 5.67-5.76 (1H, m), 6.70 (1H, d), 7.55-7.62 (2H, m), 7.86-7.91 (2H, m)
42	3-[(E)-(Me) <sub>2</sub> N-(1-Bute)]-Ph	Me	2Sul	NMR: 2.33 (6H, s), 2.59-2.66 (2H, m), 2.71 (3H, s), 2.83 (6H, d), 3.21-3.28 (2H, m), 6.31-6.41 (1H, m), 6.69 (1H, d), 7.53 (1H, t), 7.63 (1H, d), 7.84 (1H, d), 8.03 (1H, s)

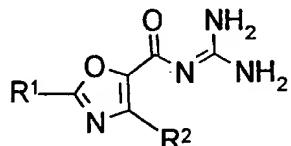
43	3-[(Me) <sub>2</sub> N-BU]-Ph	Me	2.3 Sul	NMR: 1.60-1.69 (4H, m), 2.37 (6.9H, s), 2.70-2.74 (2H, m), 2.71 (3H, s), 2.77 (6H, d), 3.05-3.12 (2H, m), 7.43-7.53 (2H, m), 7.81 (1H, d), 7.87 (1H, s).
44	3-[(Me) <sub>2</sub> N-ET-SO <sub>2</sub> -HN]-Ph	Me	2Sul	NMR: 2.33 (6H, s), 2.71 (3H, s), 2.81 (6H, brs), 3.41-3.54 (2H, m), 3.59-3.74 (2H, m), 7.42 (1H, d), 7.55 (1H, t), 7.74 (1H, d), 7.89 (1H, s), 10.46 (1H, s)
45	3-[(1-OHC-4-Pipe)-ME-O]-Ph	Me	Sul	NMR: 1.08-1.31 (2H, m), 1.77-1.93 (2H, m), 2.00-2.17 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.59-2.72 (1H, m), 2.71 (3H, s), 3.02-3.17 (1H, m), 3.65-3.76 (1H, m), 3.95 (2H, d), 4.17-4.28 (1H, m), 7.14-7.19 (1H, m), 7.43-7.57 (3H, m), 8.24 (1H, s)
46	3-(1-Me-4-Pipe-O)-Ph	CF <sub>3</sub>	2Sul	NMR: 1.70-2.49 (4H, m), 2.36 (6H, s), 2.77-2.89 (3H, m), 3.03-3.64 (4H, m), 4.65-4.92 (1H, m), 7.22-7.34 (1H, m), 7.46-7.66 (3H, m)
47	3-[(Me) <sub>2</sub> N-ET-O]-Ph	CF <sub>3</sub>	-	NMR-1: 2.36 (6H, s), 2.77 (2H, t), 4.15 (2H, t), 6.37 (4H, brs), 6.98-7.08 (1H, m), 7.34 (1H, t), 7.47-7.54 (2H, m)
48	3-[(Me) <sub>2</sub> N-BU-O]-Ph	CF <sub>3</sub>	2Sul	mp.: 224-225°C
49	3-[(Me) <sub>2</sub> N-ET-O-ET-O]-Ph	Me	2Sul	NMR: 2.36 (6H, s), 2.71 (3H, s), 2.81 (6H, d), 3.31 (2H, dd), 3.76 - 3.89 (4H, m), 4.21 - 4.29 (2H, m), 7.13 - 7.23 (1H, m), 7.43-7.61 (3H, m).
83	3-[(1-Me-2-Pyrro)-ET-O]-Ph	CF <sub>3</sub>	2Sul	NMR: 1.47-3.69 (9H, m), 2.36 (6H, m), 2.89 (3H, d), 4.12 - 4.29 (2H, m), 7.17 - 7.26 (1H, m), 7.47-7.62 (3H, m).
84	3-[(1-Me-2-Pipe)-ME-O]-Ph	CF <sub>3</sub>	2Sul	NMR: 1.22-1.42 (1H, m), 1.57 - 2.00 (3H, m), 2.17 - 2.37 (1H, m), 2.38 (6H, s), 2.72 - 2.96 (5H, m), 3.40 - 3.65 (2H, m), 3.91 - 4.17 (2H, m), 7.17 - 7.27 (1H, m), 7.47 - 7.63 (3H, m).
85	3-[(Me) <sub>2</sub> N-PR-CO-HN]-Ph	Me	Sul	NMR: 1.81-2.01 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.38 - 2.47 (2H, m), 2.51 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.80 (6H, s), 3.04 - 3.16 (2H, m), 7.29 (1H, d), 7.57 (1H, d), 8.20 (1H, s), 10.13 (1H, s).
86	3-[(Me) <sub>2</sub> N-ET-CO-HN]-Ph	Me	1.25Sul	m/z: 389 [FAB, (M+H) <sup>+</sup> ] NMR: 2.32 (3.75H, s), 2.53 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.79 - 2.88 (2H, m), 2.82 (6H, s), 3.30 - 3.45 (2H, m), 7.33 (1H, d), 7.57 (1H, d), 8.24 (1H, s), 10.34 (1H, s).
87	3-[(Me) <sub>2</sub> N-ET-CO-HN]-Ph	Me	1.8Sul	NMR: 2.35 (5.4H, s), 2.38 (3H, s), 2.72 (3H, s), 2.83 (6H, brs), 2.91 (2H, t), 3.35 - 3.48 (2H, m), 7.36 (1H, t), 7.48 - 7.58 (2H, m), 9.86 (1H, s)
88	3-[(Me) <sub>2</sub> N-PR-CO-HN]-Ph	Me	2Sul	NMR: 1.88-2.03 (2H, m), 2.35 (6H, s), 2.37 (3H, s), 2.44 - 2.54 (2H, m), 2.72 (3H, s), 2.81 (6H, d), 3.06 - 3.17 (2H, m), 7.36 (1H, t), 7.48 - 7.58 (2H, m), 9.68 (1H, s).

表 6



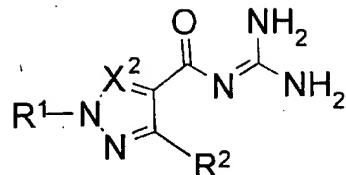
Ex.	R <sup>1</sup> -	-R <sup>2</sup>	Sal	DAT
50	Ph	H	HCl	NMR: 7.53-7.57 (3H, m), 8.21-8.24 (2H, m), 8.74 (2H, brs), 8.83 (1H, s), 9.07 (2H, brs), 11.61 (1H, brs)
51	Ph	Me	Sul	mp.: 245-247°C

表 7



Ex.	R <sup>1</sup> -	-R <sup>2</sup>	Sal	DAT
52	Ph	Me	Sul	mp.: 196-197°C
53	2-Me-Ph	Me	Sul	mp.: 282-283°C
54	3-[(Me) <sub>2</sub> N-PR-O]-Ph	Me	HCl	mp.: 289-290°C
55	3-[(Me) <sub>2</sub> N-BU-O]-Ph	Me	2Sul	mp.: 208-209°C
56	3-[(Et) <sub>2</sub> N-BU-O]-Ph	Me	2Sul	NMR: 1.16-1.22 (6H, m), 1.80-1.82 (4H, m), 2.41 (6H, s), 3.11-3.18 (6H, m), 3.54 (3H, s), 4.13-4.15 (2H, m), 7.22-7.25 (1H, m), 7.52-7.56 (1H, m), 7.74-7.75 (1H, m), 7.81-7.83 (1H, m)
57	3-[(1-Pyrro)-BU-O]-Ph	Me	2Sul	mp.: 207-208°C
58	3-(Morph-BU-O)-Ph	Me	2Sul	NMR: 1.79-1.86 (4H, m), 2.42 (6H, s), 3.17-3.21 (2H, m), 3.45 (3H, s), 3.66-3.71 (4H, m), 3.97-4.00 (2H, m), 4.12-4.15 (4H, m), 7.21-7.24 (1H, m), 7.51-7.55 (1H, m), 7.74-7.75 (1H, m), 7.81-7.83 (1H, m), 8.55 (4H, br), 9.62 (1H, br), 11.28 (1H, br)
59	3-[(1-Im)-PR-O]-Ph	Me	2Sul	mp.: 224-225°C
60	2-[(Me) <sub>2</sub> N-ET-O]-Ph	Me	2Sul	mp.: 172-173°C
61	2-[(Me) <sub>2</sub> N-PR-O]-Ph	Me	2Sul	mp.: 185-186°C
62	2-[(Me) <sub>2</sub> N-BU-O]-Ph	Me	2Sul	mp.: 202-203°C

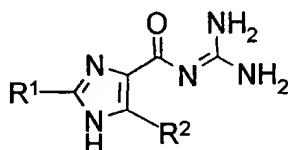
表 8



Ex.	R <sup>1</sup> -	-R <sup>2</sup>	X <sup>2</sup>	Sal	DAT
13	Ph	NH <sub>2</sub>	CH	-	NMR: 7.19 (1H, t), 7.42 (2H, t), 7.72 (2H, d)
63	Ph	Me	N	-	mp.: 208-209°C
64	Ph	Me	CH	-	NMR: 2.48 (3H, s), 7.29 (1H, t), 7.48 (2H, t), 7.79 (2H, t), 8.57 (1H, s)
65	Ph	Me	N	Sul	NMR: 2.39 (3H, s), 2.59 (3H, s), 7.51-7.57 (1H, m), 7.62-7.68 (2H, m), 8.09-8.11 (2H, m), 8.49 (2H, brs), 8.59 (2H, brs), 11.27 (1H, brs)
66	Ph	H	C-CF <sub>3</sub>	-	NMR: 7.44-7.63 (5H, m), 8.01 (1H, s)
67	3-[(Me) <sub>2</sub> N-PR-O]-Ph	Me	CH	-	NMR-1: 1.91 - 2.01 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.46 (2H, t), 2.60 (3H, s), 4.07 (2H, t), 6.78 - 6.83 (1H, m), 7.19 - 7.33 (3H, m), 8.41 (1H, s).
68	3-MeO-Ph	Me	N	Sul	mp.: 228-230°C
69	3-HO-Ph	Me	N	Sul	NMR: 2.31-2.34 (3H, m), 2.57 (3H, s), 6.89-6.95 (1H, m), 7.42 (1H, t), 7.47-7.54 (2H, m)
70	3-[(Me) <sub>2</sub> N-PR-O]-Ph	Me	N	2Sul	NMR: 2.10-2.21 (2H, m), 2.33-2.36 (6H, m), 2.58 (3H, s), 2.81-2.86 (6H, m), 3.20-3.32 (2H, m), 4.20 (2H, t), 7.07-7.14 (1H, m), 7.56 (1H, t), 7.69-7.75 (2H, m)
71	3-[(1-Me-4-Pipe)-ME-O]-Ph	Me	N	2Sul	NMR: 1.42-1.72 (2H, m), 1.82-2.16 (3H, m), 2.32-2.40 (6H, m), 2.58 (3H, s), 2.76-2.82 (3H, m), 2.90-3.10 (2H, m), 3.37-3.56 (2H, m), 3.97-4.03 (2H, m), 7.08-7.16 (1H, m), 7.50-7.90 (3H, m)
72	3-O <sub>2</sub> N-Ph	Me	N	Sul	NMR: 2.32-2.35 (3H, m), 2.62 (3H, m), 7.96 (1H, t), 8.36-8.55 (2H, m), 8.82 (1H, t)
73	3-[(Me) <sub>2</sub> N-ET-CO-HN]-Ph	Me	N	-	NMR-1: 2.40 (6H, s), 2.50-2.56 (2H, m), 2.64 (3H, s), 2.67-2.73 (2H, m), 6.74-6.82 (1H, m), 7.37 (1H, t), 7.76-7.83 (1H, m), 8.80 (1H, t)
74	3-MeHN-Ph	Me	N	2Sul	NMR: 2.41-2.43 (6H, m), 2.57 (3H, s), 2.78 (3H, s), 6.71-6.79 (1H, m), 7.29-7.38 (3H, m)
75	3-[(Me) <sub>2</sub> N-ET-MeN]-Ph	Me	N	-	NMR: 2.19 (6H, s), 2.40 (2H, t), 2.56 (3H, s), 2.98 (3H, s), 3.48 (2H, t), 6.68-6.75 (1H, m), 7.17-7.26 (2H, m), 7.30 (1H, t)

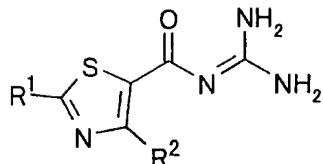
76	3-[(Me) <sub>2</sub> N-ME-CO-HN]-Ph	Me	N	2Sul	NMR: 2.36 (6H, s), 2.59 (3H, s), 2.88-2.94 (6H, m), 4.17-4.23 (2H, m), 7.60-7.70 (2H, m), 7.84-7.89 (1H, m), 8.49-8.53 (1H, m)
77	3-[(1-Im)-ME-CO-HN]-Ph	Me	N	2Sul	NMR: 2.35-2.42 (6H, m), 2.58 (3H, s), 5.30 (2H, s), 7.59-7.65 (2H, m), 7.71-7.74 (1H, m), 7.76-7.80 (1H, m), 7.81-7.88 (1H, m), 8.56-8.60 (1H, m), 9.12-9.17 (1H, m)
78	3-[(Me) <sub>2</sub> N-ME-CO-MeN]-Ph	Me	N	-	NMR: 2.15 (6H, s), 2.57 (3H, s), 3.26 (2H, s), 3.32 (3H, s), 7.33-7.40 (1H, m), 7.56-7.64 (1H, m), 7.87-7.99 (2H, m)
79	3-[(1-Tz)-ME-CO-HN]-Ph	Me	N	Sul	NMR: 2.38-2.40 (3H, m), 2.56 (3H, s), 5.63 (2H, s), 7.50-7.66 (2H, m), 7.97-8.03 (1H, m), 8.56-8.60 (1H, m), 9.49 (1H, s)
80	3-[(5-Tz)-ME-CO-HN]-Ph	Me	N	-	NMR: 2.56 (3H, s), 4.12 (2H, s), 7.46-7.55 (2H, m), 7.66-7.72 (1H, m), 8.44-8.48 (1H, m)
81	Ph	CH <sub>2</sub> Cl	N	-	NMR-1: 5.17 (2H, s), 7.38-7.46 (1H, m), 7.49-7.58 (2H, m), 8.09-8.14 (2H, m)
89	3-MeO-Ph	H	CMe	Sul	NMR: 2.36-2.41 (3H, m), 2.55 (3H, s), 3.82 (3H, s), 7.08-7.15 (3H, m), 7.45-7.53 (1H, m)
90	3-O <sub>2</sub> N-Ph	H	CMe	Sul	mp.: 217-219°C
91	3-[(Me) <sub>2</sub> N-ME-CO-HN]-Ph	H	CMe	2Sul	NMR: 2.39-2.41 (6H, m), 2.56 (3H, s), 2.89 (6H, s), 4.19 (2H, s), 7.32-7.38 (1H, m), 7.58 (1H, t), 7.63-7.69 (1H, m), 7.86-7.91 (1H, m)

表 9



Ex.	R <sup>1</sup> -	-R <sup>2</sup>	Sal	DAT
82	2-Me-Ph	Me	Sul	mp.: 154-155°C

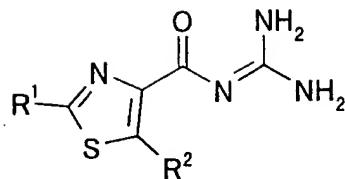
表 10



Com	R <sup>1</sup> -	-R <sup>2</sup>	Com	R <sup>1</sup> -	-R <sup>2</sup>
1	2-Th	H	2	3-Th	Me
3	3-Py	H	4	3-[(Me) <sub>2</sub> N-ET]-Ph	Me
5	Ph	H	6	4-Py	Me
7	4-Cl-Ph	H	8	3-Cl-Ph	Me
9	2-Cl-Ph	H	10	4-OH-Ph	Me
11	2-MeO-Ph	H	12	2-MeO-5-MeO-Ph	Me
13	2-Me-Ph	H	14	2-F-Ph	Me
15	3-MeO-Ph	H	16	2-NO <sub>2</sub> -Ph	Me
17	3-Me-Ph	H	18	2-NH <sub>2</sub> -Ph	Me
19	2-Th	OMe	20	3-MeS-Ph	Me
21	3-Py	OMe	22	3-[(Me) <sub>2</sub> N-PR]-Ph	Me
23	Ph	OMe	24	2-Cl-3-Cl-Ph	Me
25	2-Cl-Ph	OMe	26	2-Thi	Me
27	2-MeO-Ph	OMe	28	2-Cyp-Ph	Me
29	2-Me-Ph	OMe	30	2-Me-3-Py	Me
31	3-MeO-Ph	OMe	32	2-Im	Me
33	3-Me-Ph	OMe	34	3-Fu	Me
35	2-Me-Ph	Cl	36	2-Cl-Ph	Et
37	2-Cl-Ph	Cl	38	2-MeO-Ph	Et
39	3-Me-Ph	Cl	40	2-Me-Ph	Et
41	3-[(Me) <sub>2</sub> N-PR-O]-Ph	H	42	3-[(Me) <sub>2</sub> N-ET-O]-Ph	OMe
43	3-(iPrHN-ME-CHOH-ME-O)-Ph	Me	44	3-(iPrHN-ME-CHOH-ME-O)-Ph	CF <sub>3</sub>
45	3-[(Et) <sub>2</sub> N-ET-O]-Ph	Me	46	3-[(Et) <sub>2</sub> N-ET-O]-Ph	CF <sub>3</sub>
47	3-[(Me) <sub>2</sub> N-PR-O]-Ph	OMe	48	3-[(Me) <sub>2</sub> N-BU-O]-Ph	OMe
49	3-[(Me) <sub>2</sub> N-PR-O]-Ph	NH <sub>2</sub>	50	3-[(Et) <sub>2</sub> N-BU-O]-Ph	Me
51	3-[(Et) <sub>2</sub> N-PR-O]-Ph	Me	52	3-[(Et) <sub>2</sub> N-BU-O]-Ph	CF <sub>3</sub>
53	3-[(Et) <sub>2</sub> N-PR-O]-Ph	CF <sub>3</sub>	54	3-[4-[(Me) <sub>2</sub> N-ME]-Ph-O]-Ph	CF <sub>3</sub>
55	3-(MeHN-PR-O)-Ph	Me	56	3-[4-[(Et) <sub>2</sub> N-ME]-Ph-O]-Ph	Me
57	3-(MeHN-PR-O)-Ph	CF <sub>3</sub>	58	3-[4-[(Et) <sub>2</sub> N-ME]-Ph-O]-Ph	CF <sub>3</sub>
59	3-(H <sub>2</sub> N-PR-O)-Ph	Me	60	3-[3-[(Me) <sub>2</sub> N-ME]-Ph-O]-Ph	Me
61	3-(H <sub>2</sub> N-PR-O)-Ph	CF <sub>3</sub>	62	3-[3-[(Me) <sub>2</sub> N-ME]-Ph-O]-Ph	CF <sub>3</sub>
63	3-[(Me) <sub>2</sub> N-PR-S]-Ph	Me	64	3-[4-[(Me) <sub>2</sub> N-ME]-Ph-S]-Ph	Me
65	3-[(Me) <sub>2</sub> N-PR-S]-Ph	CF <sub>3</sub>	66	3-[4-[(Me) <sub>2</sub> N-ME]-Ph-S]-Ph	CF <sub>3</sub>
67	3-[(Me) <sub>2</sub> N-PR-O]-Ph	CH <sub>2</sub> F	68	3-(Morph-PR-O)-Ph	Me
69	3-[(Me) <sub>2</sub> N-BU-O]-Ph	CH <sub>2</sub> F	70	3-[(1-Pyrro)-BU-O]-Ph	CF <sub>3</sub>
71	3-[(1-Pyrro)-ET-O]-Ph	Me	72	3-(Pino-BU-O)-Ph	Me
73	3-(Pino-ET-O)-Ph	Me	74	3-[(4-Me-1-Pipera)-BU-O]-Ph	Me

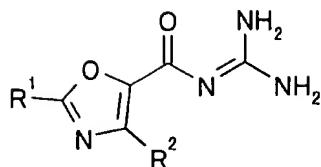
75	3-[(4-Me-1-Pipera)-ET-O]-Ph	Me	76	3-(Morph-BU-O)-Ph	CF <sub>3</sub>
77	3-(Morph-ET-O)-Ph	Me	78	3-[(1-Pyrro)-PR-O]-Ph	CF <sub>3</sub>
79	3-[(1-Pyrro)-PR-O]-Ph	Me	80	3-(Pino-PR-O)-Ph	CF <sub>3</sub>
81	3-(Pino-PR-O)-Ph	Me	82	3-[(4-Me-1-Pipera)-PR-O]-Ph	CF <sub>3</sub>
83	3-[(4-Me-1-Pipera)-PR-O]-Ph	Me	84	3-(Morph-PR-O)-Ph	CF <sub>3</sub>
85	3-(4-Me-1-Pipera)-Ph	Me	86	3-(4-Me-1-Pipera)-Ph	CF <sub>3</sub>
87	3-[(1-Me-2-Pyrro)-ME-O]-Ph	Me	88	3-[(4-Im)-ME-O]-Ph	Me
89	3-[(1-Me-3-Pyrro)-O]-Ph	Me	90	3-[(1-Me-2-Pyrro)-ET-O]-Ph	OMe
91	3-[(1-Me-2-Pipe)-ME-O]-Ph	Me	92	3-[(1-Me-3-Pipe)-ME-O]-Ph	OMe
93	3-[(1-Me-3-Pipe)-O]-Ph	Me	94	3-[(Me) <sub>2</sub> N-ET-CO-MeN]-Ph	Me
95	3-(4-Quin-O)-Ph	Me	96	3-[(Me) <sub>2</sub> N-PR-HN]-Ph	Me
97	3-[(1-Me-2-Pyrro)-CO-HN]-Ph	Me	98	3-[(Me) <sub>2</sub> N-PR-MeN]-Ph	Me
99	3-[(1-Me-2-Pyrro)-ME-CO-HN]-Ph	Me	100	3-[(Me) <sub>2</sub> N-ET-CO-HN]-Ph	CF <sub>3</sub>
101	3-[(1-Me-2-Pipe)-CO-HN]-Ph	Me	102	3-[(Me) <sub>2</sub> N-ET-CO-MeN]-Ph	CF <sub>3</sub>
103	3-[(1-Me-3-Pipe)-CO-HN]-Ph	Me	104	3-[(Me) <sub>2</sub> N-ET-SO <sub>2</sub> -HN]-Ph	CF <sub>3</sub>
105	3-(4-Quin-CO-HN)-Ph	Me	106	3-[(1-Me-4-Pipe)-CO-HN]-Ph	CF <sub>3</sub>
107	2-Cl-5-[(Me) <sub>2</sub> N-PR-O]-Ph	Me	108	6-Me-3-[(1-Me-4-Pipe)-CO-HN]-Ph	Me
109	2-Cl-5-[(Me) <sub>2</sub> N-ET-O]-Ph	Me	110	2-Me-3-[(1-Me-4-Pipe)-CO-HN]-Ph	Me
111	3-[(Me) <sub>2</sub> N-PR-O]-6-MeO-Ph	Me	112	3-[(Me) <sub>2</sub> N-ET-CO-HN]-6-Me-Ph	CF <sub>3</sub>
113	3-[(Me) <sub>2</sub> N-ET-O]-6-MeO-Ph	Me	114	3-[(Me) <sub>2</sub> N-ET-CO-HN]-2-Me-Ph	CF <sub>3</sub>
115	3-[(Me) <sub>2</sub> N-PR-O]-6-Me-Ph	Me	116	6-Me-3-[(1-Me-4-Pipe)-CO-HN]-Ph	CF <sub>3</sub>
117	3-[(Me) <sub>2</sub> N-ET-O]-6-Me-Ph	Me	118	2-Me-3-[(1-Me-4-Pipe)-CO-HN]-Ph	CF <sub>3</sub>
119	2-F-4-[(1-Me-4-Pipe)-ME-O]-Ph	Me	120	6-Me-3-(4-Me-1-Pipera)-Ph	Me
121	3-[(Me) <sub>2</sub> N-Me-CO-HN]-6-Me-Ph	Me	122	6-Me-3-(4-Me-1-Pipera)-Ph	CF <sub>3</sub>
123	3-[(Me) <sub>2</sub> N-Me-CO-HN]-2-Me-Ph	Me			

表 11



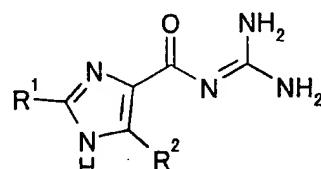
Com	R¹-	-R²	Com	R¹-	-R²
124	2-Th	H	125	3-Th	Me
126	3-Py	H	127	2-Py	Me
128	Ph	OMe	129	4-Py	Me
130	4-Cl-Ph	H	131	3-Cl-Ph	Me
132	2-Cl-Ph	H	133	4-OH-Ph	Me
134	2-MeO-Ph	H	135	2-MeO-5-MeO-Ph	Me
136	2-Me-Ph	H	137	2-F-Ph	Me
138	3-MeO-Ph	H	139	2-NO₂-Ph	Me
140	3-Me-Ph	H	141	2-NH₂-Ph	Me
142	2-Th	Me	143	3-MeS-Ph	Me
144	3-Py	Me	145	2-MeSO₂-Ph	Me
146	Ph	Me	147	2-Cl-3-Cl-Ph	Me
148	2-Cl-Ph	Me	149	2-Thi	Me
150	2-MeO-Ph	Me	151	2-Cyp-Ph	Me
152	2-Me-Ph	Me	153	2-Me-3-Py	Me
154	3-MeO-Ph	Me	155	2-Im	Me
156	3-Me-Ph	Me	157	3-Fu	Me
158	2-Me-Ph	Cl	159	2-Cl-Ph	OMe
160	2-Cl-Ph	Cl	161	2-MeO-Ph	Et
162	3-Me-Ph	Cl	163	2-Me-Ph	Et
164	3-[(Me)₂N-PR-O]-Ph	H	165	3-[(Me)₂N-ET-O]-Ph	H
166	3-[(Me)₂N-PR-O]-Ph	Me	167	3-[(Me)₂N-ET-O]-Ph	Me
168	3-[(Et)₂N-PR-O]-Ph	H	169	3-[4-[(Me)₂N-ME]-Ph-O]-Ph	H
170	3-[(Et)₂N-PR-O]-Ph	Me	171	3-[4-[(Me)₂N-ME]-Ph-O]-Ph	Me
172	3-[(Me)₂N-ET-O]-Ph	Cl	173	3-[(Me)₂N-BU-O]-Ph	Cl
174	3-[(Me)₂N-PR-O]-Ph	Cl	175	3-[(1-Me-4-Pipe)-ME-O]-Ph	Cl

表 12



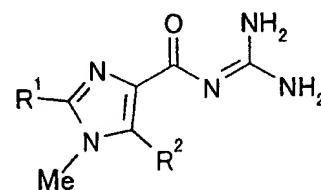
Com	R <sup>1</sup> -	-R <sup>2</sup>	Com	R <sup>1</sup> -	-R <sup>2</sup>
176	Ph	CF <sub>3</sub>	182	3-[(1-Me-4-Pipe)-ME-O]-Ph	Me
177	2-Me-Ph	CF <sub>3</sub>	183	3-[(Me) <sub>2</sub> N-PR-O]-Ph	CF <sub>3</sub>
178	2-MeO-Ph	Me	184	3-[(Et) <sub>2</sub> N-PR-O]-Ph	Me
179	2-MeO-Ph	CF <sub>3</sub>	185	3-[(Et) <sub>2</sub> N-PR-O]-Ph	CF <sub>3</sub>
180	2-Cl-Ph	Me	186	3-[4-[(Me) <sub>2</sub> N-ME]-Ph-O]-Ph	Me
181	2-Cl-Ph	CF <sub>3</sub>	187	3-[4-[(Me) <sub>2</sub> N-ME]-Ph-O]-Ph	CF <sub>3</sub>

表 13



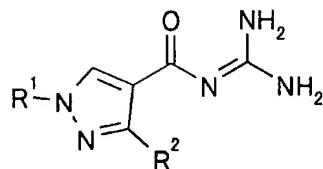
Com	R <sup>1</sup> -	-R <sup>2</sup>	Com	R <sup>1</sup> -	-R <sup>2</sup>
188	Ph	Me	194	2-Cl-Ph	CF <sub>3</sub>
189	Ph	CF <sub>3</sub>	195	3-MeO-Ph	Me
190	2-Me-Ph	CF <sub>3</sub>	196	3-[(Me) <sub>2</sub> N-PR-O]-Ph	Me
191	2-MeO-Ph	Me	197	3-[(Me) <sub>2</sub> N-PR-O]-Ph	CF <sub>3</sub>
192	2-MeO-Ph	CF <sub>3</sub>	198	3-[(Et) <sub>2</sub> N-PR-O]-Ph	Me
193	2-Cl-Ph	Me	199	3-[(Et) <sub>2</sub> N-PR-O]-Ph	CF <sub>3</sub>

表 14



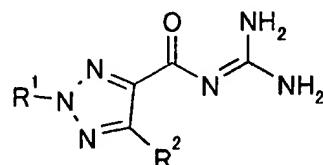
Com	R <sup>1</sup> -	-R <sup>2</sup>	Com	R <sup>1</sup> -	-R <sup>2</sup>
200	Ph	Me	205	2-MeO-Ph	CF <sub>3</sub>
201	Ph	CF <sub>3</sub>	206	2-Cl-Ph	Me
202	2-Me-Ph	Me	207	2-Cl-Ph	CF <sub>3</sub>
203	2-Me-Ph	CF <sub>3</sub>	208	3-[(Me) <sub>2</sub> N-PR-O]-Ph	Me
204	2-MeO-Ph	Me	209	3-[(Me) <sub>2</sub> N-PR-O]-Ph	CF <sub>3</sub>

表 15



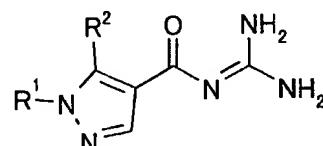
Com	-R <sup>1</sup>	-R <sup>2</sup>	Com	-R <sup>1</sup>	-R <sup>2</sup>
210	2-Me-Ph	Me	213	3-[(Me) <sub>2</sub> N-BU-O]-Ph	Me
211	2-MeO-Ph	Me	214	3-[(Et) <sub>2</sub> N-PR-O]-Ph	Me
212	2-Cl-Ph	Me	215	3-[(Me) <sub>2</sub> N-ET-O]-Ph	Me

表 16



Com	-R <sup>1</sup>	-R <sup>2</sup>	Com	-R <sup>1</sup>	-R <sup>2</sup>
216	2-Me-Ph	Me	219	3-[(Me) <sub>2</sub> N-BU-O]-Ph	Me
217	2-MeO-Ph	Me	220	3-[(Et) <sub>2</sub> N-PR-O]-Ph	Me
218	2-Cl-Ph	Me	221	3-[(Me) <sub>2</sub> N-ET-O]-Ph	Me

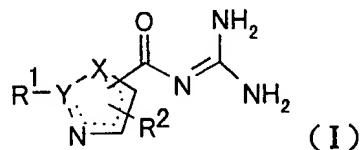
表 17



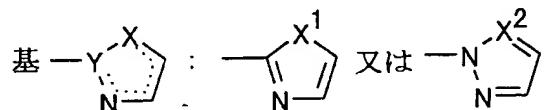
Com	-R <sup>1</sup>	-R <sup>2</sup>	Com	-R <sup>1</sup>	-R <sup>2</sup>
222	3-[(Me) <sub>2</sub> N-PR-O]-Ph	Me	234	3-[(Me) <sub>2</sub> N-PR-O]-Ph	CF <sub>3</sub>
223	3-[(Me) <sub>2</sub> N-BU-O]-Ph	Me	235	3-[(Me) <sub>2</sub> N-BU-O]-Ph	CF <sub>3</sub>
224	3-[(1-Me-4-Pipe)-ME-O]-Ph	Me	236	3-[(1-Me-4-Pipe)-ME-O]-Ph	CF <sub>3</sub>
225	3-[(Me) <sub>2</sub> N-ET-CO-HN]-Ph	Me	237	3-[(Me) <sub>2</sub> N-ET-CO-HN]-Ph	CF <sub>3</sub>
226	3-[(1-Me-4-Pipe)-CO-HN]-Ph	Me	238	3-[(1-Me-4-Pipe)-CO-HN]-Ph	CF <sub>3</sub>
227	2-[(Me) <sub>2</sub> N-PR-O]-Ph	Me	239	2-[(Me) <sub>2</sub> N-PR-O]-Ph	CF <sub>3</sub>
228	4-[(Me) <sub>2</sub> N-PR-O]-Ph	Me	240	4-[(Me) <sub>2</sub> N-PR-O]-Ph	CF <sub>3</sub>
229	2-[(Me) <sub>2</sub> N-BU-O]-Ph	Me	241	2-[(Me) <sub>2</sub> N-BU-O]-Ph	CF <sub>3</sub>
230	4-[(Me) <sub>2</sub> N-BU-O]-Ph	Me	242	4-[(Me) <sub>2</sub> N-BU-O]-Ph	CF <sub>3</sub>
231	2-Cl-5-[(Me) <sub>2</sub> N-PR-O]-Ph	Me	243	2-Cl-5-[(Me) <sub>2</sub> N-PR-O]-Ph	CF <sub>3</sub>
232	2-Cl-5-[(Me) <sub>2</sub> N-BU-O]-Ph	Me	244	2-Cl-5-[(Me) <sub>2</sub> N-BU-O]-Ph	CF <sub>3</sub>
233	3-[(Me) <sub>2</sub> N-ET-CO-HN]-6-Me-Ph	Me	245	3-[(Me) <sub>2</sub> N-ET-CO-HN]-6-Me-Ph	CF <sub>3</sub>

## 請求の範囲

1. 一般式 (I) で示される  $N - [$  (置換 5 員ヘテロアリール) カルボニル] グアニジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。



(式中の記号は以下の意味を表す。

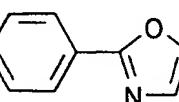


$X^1 : O, S, NR^3$

$X^2 : N, CR^4$

$R^1$  : 置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよい 5 乃至 6 員单環ヘテロアリール基、

$R^2$  : H、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル、低級アルキル-O-、低級アルキル-S-又は保護されていてもよいアミノ基、

但し、 $R^1-Y$  が  のとき、

$R^2$  は H 又はエトキシ基であることはない、

$R^3, R^4$  : H 又はハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基。)

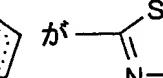
2.  $R^1$  が、式  $-Z-B-A-R^5$  で示される基 (式中、Z は O、S、 $NR^7C$ 、 $NR^8SO_2$ 、 $NR^9$ 、 $SO_2$ 、SO、CO 又は結合を、B はフェニレン基又は結合を、A はハロゲン原子及び護されていてもよいヒドロキシ基からなる群から選択される 1 以上の基で置換されていてもよい低級アルキレン、低級アルキレン-O-低級アルキレン、低級アルケニレン若しくは低級アルキニレン基；又は結合を、 $R^5$  は H；ハロゲン原子；ニトロ；シアノ；シクロアルキル；保護されていてもよいヒドロキシ；保護されていてもよいアミノ；保護されていてもよいモ

ノ低級アルキルーアミノ；ジ低級アルキルーアミノ；ジ低級アルキルーアミノ基で置換されていてもよい低級アルキル、保護されていてもよいヒドロキシ、低級アルキルーO-、保護されていてもよいアミノ、保護されていてもよいモノ低級アルキルーアミノ及びジ低級アルキルーアミノ基からなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよく環窒素原子がアミノ基の保護基で保護されていてもよい含窒素飽和ヘテロ環；又は、ジ低級アルキルーアミノ基で置換されていてもよい低級アルキル、保護されていてもよいヒドロキシ、低級アルキルーO-、保護されていてもよいアミノ、保護されていてもよいモノ低級アルキルーアミノ及びジ低級アルキルーアミノ基からなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよい5乃至6員ヘテロアリール基を、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>はH又は低級アルキル基をそれぞれ意味する。但し、R<sup>5</sup>の結合手がH、ハロゲン、O若しくはN原子から出でおり、且つ、AとBが共に結合であるとき、Zは結合を示す。)からなる群から選択される1以上の置換基で置換されていてもよいアリール基、又は前記群から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい5乃至6員ヘテロアリール基である、請求の範囲1記載のN-〔(置換5員ヘテロアリール)カルボニル〕グアニジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

3. R<sup>1</sup>が、式-Z-B-A-R<sup>5</sup>で示される基(式中、ZはO、NHCO、NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>又は結合を、Bはフェニレン基又は結合を、Aは低級アルキレン、低級アルキレン-O-低級アルキレン若しくは低級アルケニレン基、又は結合を、R<sup>5</sup>はH、ハロゲン原子、ニトロ、保護されていてもよいヒドロキシ、保護されていてもよいアミノ、保護されていてもよいモノ低級アルキルーアミノ、ジ低級アルキルーアミノ、低級アルキル基で置換されていてもよく環窒素原子がアミノ基の保護基で保護されていてもよい含窒素飽和ヘテロ環、又は未置換の5乃至6員ヘテロアリール基をそれぞれ示す。但し、R<sup>5</sup>の結合手がH、ハロゲン、O若しくはN原子から出でおり、且つ、AとBが共に結合であるとき、Zは結合を示す。)からなる群から選択される1以上の置換基で置換されていてもよいアリール基又は未置換の5乃至6員ヘテロアリール基である、請求の範囲2記載のN-〔(置換5員ヘテロアリール)カルボニル〕グアニジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

4.  $R^1$ が、アミノー低級アルキレン-0-、モノ低級アルキルアミノー低級アルキレン-0-、ジ低級アルキルアミノー低級アルキレン-0-、HO-低級アルキレン-0-、ジ低級アルキルアミノー低級アルキレン-CO NH-、環窒素原子上で低級アルキル基で置換されていてもよい含窒素飽和ヘテロ環-CO NH-及び環窒素原子上で低級アルキル基で置換されていてもよい含窒素飽和ヘテロ環-低級アルキレン-0-からなる群から選択される1個の置換基で置換され、更に、低級アルキル基及びハロゲン原子からなる群から選択される1以上の置換基で置換されていてもよいアリール基である、請求の範囲3記載のN-〔(置換5員ヘテロアリール)カルボニル〕グアニジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

5.  $R^2$ がH、ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル又はアミノ基である請求の範囲1記載のN-〔(置換5員ヘテロアリール)カルボニル〕グアニジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

6. 基- が である、

請求の範囲1記載のN-〔(置換5員ヘテロアリール)カルボニル〕グアニジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

7.  $N-[[2-[3-(3-ジメチルアミノプロポキシ)フェニル]-4-メチル-5-チアゾリル]カルボニル]$ グアニジン、  
 $N-[[2-[3-(4-ジメチルアミノブトキシ)フェニル]-4-メチル-5-チアゾリル]カルボニル]$ グアニジン、  
 $N-[[2-[3-(3-ジメチルアミノプロポキシ)フェニル]-4-トリフルオロメチル-5-チアゾリル]カルボニル]$ グアニジン、  
 $N-[[4-メチル-2-[3-(1-メチル-4-ピペリジルメトキシ)フェニル]-5-チアゾリル]カルボニル]$ グアニジン、  
 $N-[[2-[3-(3-ジメチルアミノプロピオニアミド)フェニル]-4-メチル-5-チアゾリル]カルボニル]$ グアニジン、  
 $N-[[4-メチル-2-[3-(4-キヌクリジニルメトキシ)フェニル]-5-チ$

アゾリル] カルボニル] ゲアニジン、及び  
N- [ [ 2 - [ 5 - (3-ジメチルアミノプロピオニアミド) - 2 - メチルフェニル]  
- 4 - メチル - 5 - チアゾリル] カルボニル] ゲアニジン  
からなる群から選択されるN- [(置換5員ヘテロアリール) カルボニル] ゲアニジン  
誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

8. 請求の範囲1記載のN- [(置換5員ヘテロアリール) カルボニル] ゲアニジン  
誘導体又はその製薬学的に許容される塩、及び製薬学的に許容される担体を含んでなる  
医薬組成物。

9.  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ 交換体阻害剤である請求の範囲8記載の医薬組成物。

10. 心筋梗塞、狭心症、不整脈、虚血もしくは虚血再灌流による臓器障害、高血圧  
、心肥大、細胞増殖性の疾患又は高血糖による障害からなる $\text{Na}^+/\text{H}^+$ 交換体の亢進に  
起因する疾患の予防若しくは治療剤である請求の範囲9記載の医薬組成物。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/04605

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> C07D231/14, 231/38, 233/90, 249/10, 263/34, 277/24,  
277/34, 453/02, A61K31/415, 31/42

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> C07D231/14, 231/38, 233/90, 249/10, 263/34, 277/24,  
277/34, 453/02, A61K31/415, 31/42

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPI/L (QUESTEL)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 48-92369, A (Beecham Group Ltd.), November 30, 1973 (30. 11. 73) & DE, 2309087, A & US, 3959305, A	1 - 10
A	JP, 63-192755, A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), August 10, 1988 (10. 08. 88) (Family: none)	1 - 10
A	JP, 1-160970, A (Shikoku Kasei Co., Ltd.), June 23, 1989 (23. 06. 89) (Family: none)	1 - 10
A	JP, 4-244065, A (Sanofi), September 1, 1992 (01. 09. 92) & EP, 477049, A & US, 5607958, A	1 - 10

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search February 13, 1998 (13. 02. 98)	Date of mailing of the international search report February 24, 1998 (24. 02. 98)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
 Int. C1° C07D 231/14, 231/38, 233/90, 249/10, 263/34,  
 277/24, 277/34, 453/02, A61K 31/415, 31/42

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))  
 Int. C1° C07D 231/14, 231/38, 233/90, 249/10, 263/34  
 277/24, 277/34, 453/02, A61K 31/415, 31/42

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPI/L (QUESTEL)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 48-92369, A (ビーチャム・グループ・リミテッド)、30. 11月. 1973 (30. 11. 73) &DE, 2309087, A&US, 3959305, A	1-10
A	JP, 63-192755, A (藤沢薬品工業株式会社)、10. 8月. 1988 (10. 08. 88) (ファミリーなし)	1-10
A	JP, 1-160970, A (四国化成工業株式会社)、23. 6月. 1989 (23. 06. 89) (ファミリーなし)	1-10
A	JP, 4-244065, A (サノファイ)、1. 9月. 1992 (01. 09. 92) &EP, 477049, A&US, 5607958, A	1-10

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

13. 02. 98

国際調査報告の発送日

24.02.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

佐野 整博

印 4C 7019

電話番号 03-3581-1101 内線 3452